

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 765**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	C07D 239/94	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 239/95	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 471/08	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 239/74	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2016** **PCT/US2016/026573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016** **WO16164675**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2016** **E 16716802 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021** **EP 3280708**

54 Título: **Compuestos de quinazolina sustituidos y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

10.04.2015 US 201562145705 P
10.04.2015 US 201562145818 P
16.11.2015 US 201562255891 P
09.12.2015 US 201562265320 P
09.12.2015 US 201562265316 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2022

73 Titular/es:

ARAXES PHARMA LLC (100.0%)
3033 Science Park Road, Suite 220
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

LI, LIANSHENG;
FENG, JUN;
LONG, YUN OLIVER;
LIU, YUAN;
WU, TAO;
REN, PINGDA y
LIU, YI

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 898 765 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de quinazolina sustituidos y métodos de uso de los mismos

Antecedentes

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos y a métodos para su preparación, y a su uso como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 RAS representa un grupo de proteínas globulares monoméricas estrechamente relacionadas de 189 aminoácidos (masa molecular de 21 kDa) que están asociadas a la membrana plasmática y que se unen a GDP o GTP. RAS actúa como un interruptor molecular. Cuando RAS contiene GDP unido, está en la posición de reposo o apagado y está "inactiva". En respuesta a la exposición de la célula a determinados estímulos promotores del crecimiento, se induce a RAS a intercambiar su GDP unido por un GTP. Con GTP unido, RAS se "enciende" y es capaz de interactuar con y
- 15 activar otras proteínas (sus "dianas aguas abajo"). La propia proteína RAS tiene una capacidad intrínseca muy baja para hidrolizar GTP de nuevo a GDP, por lo que se pasa a sí misma al estado apagado. La desactivación de RAS precisa proteínas extrínsecas denominadas proteínas activadoras de GTPasa (las GAP, por sus siglas del inglés *GTPase-activating proteins*) que interactúan con RAS y aceleran en gran medida la conversión de GTP en GDP. Cualquier mutación en RAS que afecte a su capacidad para interactuar con GAP o convertir GTP de nuevo en GDP
- 20 dará como resultado una activación prolongada de la proteína y, en consecuencia, una señal prolongada a la célula indicándole que continúe creciendo y dividiéndose. Debido a que estas señales dan como resultado el crecimiento y la división celular, la señalización hiperactiva de RAS puede conducir finalmente al cáncer.

- 25 Estructuralmente, las proteínas RAS contienen un dominio G que es responsable de la actividad enzimática de RAS, la unión del nucleótido de guanina y la hidrólisis (reacción de GTPasa). También contiene una extensión C-terminal, conocida como caja CAAX, que puede modificarse postraduccionalmente y es responsable de dirigir la proteína a la membrana. El dominio G tiene un tamaño de aproximadamente 21-25 kDa y contiene un bucle de unión a fosfato (bucle P). El bucle P representa el bolsillo donde se unen los nucleótidos en la proteína y esta es la parte rígida del dominio con restos de aminoácidos conservados que son esenciales para la unión e hidrólisis de nucleótidos (Glicina 12, Treonina 26 y Lisina 16). El dominio G también contiene las regiones denominadas Switch I (restos 30-40) y Switch II (restos 60-76), ambas de las cuales son partes dinámicas de la proteína que a menudo se representan como el mecanismo "cargado por resorte" debido a su capacidad para cambiar entre el estado de reposo y cargado. La interacción clave son los enlaces de hidrógeno formados por la Treonina-35 y la glicina-60 con el γ -fosfato del GTP, lo que mantiene las regiones Switch 1 y Switch 2 respectivamente en su conformación activa. Después de la hidrólisis
- 35 de GTP y la liberación de fosfato, estas dos se relajan en la conformación del GDP inactiva.

- Los miembros más notables de la subfamilia RAS son HRAS, KRAS y NRAS, principalmente por estar implicados en muchos tipos de cáncer. Sin embargo, hay muchos otros miembros, incluyendo DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2;
- 40 RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS y RRAS2.

- Las mutaciones en uno cualquiera de los genes de las tres isoformas principales de RAS (HRAS, NRAS o KRAS) se encuentran entre los acontecimientos más comunes en la tumorigénesis humana. Aproximadamente el 30 % de todos los tumores humanos portan alguna mutación en los genes de RAS. Notablemente, las mutaciones de KRAS se detectan en el 25-30 % de los tumores. En comparación, las tasas de mutación oncogénica que se producen en los miembros de la familia NRAS y HRAS son mucho más bajas (8 % y 3 % respectivamente). Las mutaciones de KRAS más comunes se encuentran en el resto G12 y G13 en el bucle P y en el resto Q61.
- 45

- G12C es una mutación frecuente del gen de KRAS (glicina 12 a cisteína). Esta mutación se ha encontrado en aproximadamente el 13 % de los casos de cáncer, aproximadamente el 43 % de los casos de cáncer de pulmón y en casi el 100 % de la poliposis asociada a MYH (síndrome de cáncer de colon familiar). Sin embargo, dirigirse a este gen con moléculas pequeñas es un desafío.
- 50

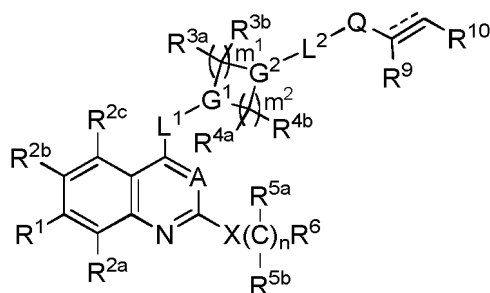
- Por consiguiente, aunque se han realizado progresos en este campo, existe una necesidad en la técnica de compuestos y métodos mejorados para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, mediante la inhibición de KRAS, HRAS o NRAS. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona ventajas adicionales relacionadas.
- 55

- Los documentos US 2014/288045 y WO2015/054572 describen compuestos que son capaces de modular las proteínas K-Ras, H-Ras y/o N-Ras mutantes G12C; El documento WO 2014/143659 se refiere a inhibidores irreversibles de la proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras que comprende una mutación G12C; J.M. Ostrem *et al.*, Nature 2013, vol. 503, páginas 548 a 551 describen inhibidores de K-Ras(G12C).
- 60

Breve resumen

En resumen, la presente invención proporciona compuestos, incluyendo estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y profármacos de los mismos, que son capaces de modular las proteínas KRAS, HRAS y/o NRAS mutantes G12C. En algunos casos, los compuestos actúan como electrófilos capaces de formar un enlace covalente con el resto de cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Además, se proporcionan métodos para el uso de tales compuestos para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, tales como el cáncer.

En una realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente estructura (I'a):



(I'a)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

A es N;

G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁷;

L² es un enlace o alquileo;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{5a} y R^{5b} son, en cada aparición, independientemente H, hidroxilo, halo o alquilo C₁-C₆, o R^{5a} y R^{5b} se unen para formar oxo; R⁶ es amino, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o sustituido o sin sustituir: cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo cuando R¹ es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R⁷ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocíclico;

m¹ y m² son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

n es un número entero de 0 a 6;

X es un enlace, -O-, -NR⁷- o -S-;

\equiv representa un enlace doble o triple;

Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

R^{8'} es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;

cuando \equiv es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterocíclico, heterocicloalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y

cuando \equiv es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo,

donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un

grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y siempre que el compuesto no sea un compuesto seleccionado entre:

1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietilamino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(2-amino-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofurano-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

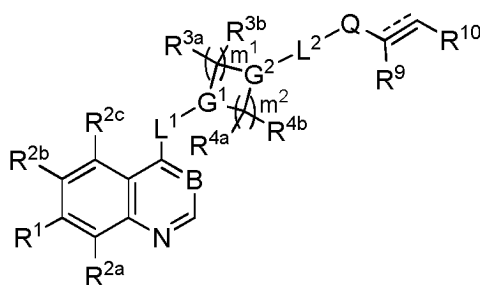
(continuación)

1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
N-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)etil) acetamida;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
y
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de estructura (I'a) y un vehículo farmacéuticamente aceptable también se proporcionan en varias otras realizaciones.

5

En una realización diferente, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura (II'a):



(II'a)

10 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

B es N;

G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁵;

15 L² es un enlace o alquileo;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

25 R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilino

- 5 C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen a un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;
- R⁵ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicilalquilo; m¹ y m² son, en cada aparición, independientemente 1, 2 o 3; \equiv representa un enlace doble o triple;
- 10 Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;
- R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;
- R^{8'} es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;
- 15 cuando \equiv es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcocarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y
- cuando \equiv es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo
- 20 donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y siempre que el compuesto no sea un compuesto seleccionado entre

1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo
1-(4-(7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-etil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-isopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,5-diclorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(metoximetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2,5-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida
1-(4-(6-cloro-7-(naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
3-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(isoquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
3-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-N-ciclopropilbenzamida

(continuación)

1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida
1-(4-(7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)indolin-2-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-6-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
N-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil)acetamida
1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropanocarboxamida
N-(4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-metilpirimidin-2-il)acrilamida
1-(4-(6-cloro-7,8'-biquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-metil-5-(metilamino)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-fluorobenzamida
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-(trifluorometil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1-metil-1H-indazol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(8-fluoro-6,7-bis(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
8-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)quinolin-2(1H)-ona
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetanitrilo
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acrilonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(3-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5,6-dimetil-1H-indazol-7-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(4-metiloxazol-2-il)acrilonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(6-cloro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-5-(1H-imidazol-4-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acrilonitrilo
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(1H-indol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-difluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-(difluorometil)naftalen-1-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-ciclopropil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
N-(1-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acrilamida
1-(4-(6-cloro-7-(piridin-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(3-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-ilamino)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzamida
1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-diclorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-acriloil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-(hidroximetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

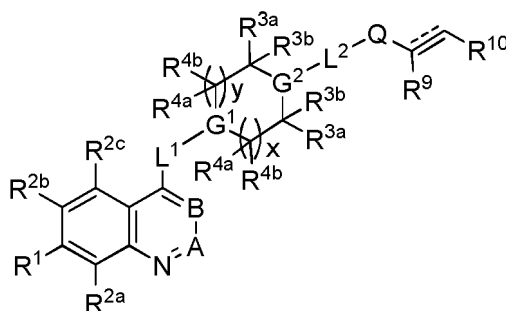
1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida
1-(4-(6-cloro-7-(5-fluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-ciclopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(benzo[d]oxazol-7-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
3-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-6-carbonitrilo
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetónitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(3-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrilo
1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(5-ciclopropil-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-etinilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(ciclopropilmetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)acetamida
1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)acetónitrilo
3-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)piridin-2(1H)-ona
1-(2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo
1-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona
1-(4-(7-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-cloropiridin-2(1H)-ona
1-(4-(6-cloro-7-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-5-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
5-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
1-(4-(7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-7-il)benzamida
2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)bencenosulfonamida
1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-hidroxinaftalen-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(1-metilciclopropil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

(continuación)

2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzamida
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)benzamida
4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(5-metoxi-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-5-hidroxi-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo
(Z)-4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enonitrilo
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-hidroxibenzonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(piridin-2-il)acrilonitrilo
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-metoxi-6-metilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-difluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-difluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-metoxi-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de estructura (II'a) y un vehículo farmacéuticamente aceptable también se proporcionan en varias otras realizaciones.

- 5 En otras realizaciones diferentes, se proporciona un compuesto de estructura (IIIa):



(IIIa)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 A es CH o N;
B es N o CR⁵;
G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;
L¹ es un enlace o NR⁵;
L² es un enlace o alquileo;
- 10 R' es H, ciano, alquilo, cicloalquilo, amino, aminilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcocixarbonilo, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi, alquilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilalquilaminilo, carboxialquilo, alquilcarbonilaminilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo o aminilcarbonilalquilo;
R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilo, heteroarilo o arilo; R^{2c} es H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquinilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilo, heteroarilo o arilo;
- 15 R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar oxo, un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;
- 20 R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar oxo, un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;
- 25 R⁵ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilalquilo;
x e y son independientemente números enteros que varían de 0 a 2;
≡≡≡ representa un enlace doble o triple;
Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;
R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;
- 30 R^{8'} es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;
cuando ≡≡≡ es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcocixarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y
cuando ≡≡≡ es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo,
- 35 donde cada aparición de alquileo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilaminilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, y los anillos carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes a menos que se indique otra cosa;
- 40 donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y siempre que al menos una
- 45
- 50

aparición de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} no sea H, y siempre que cuando R¹ es indazolilo o naftilo y uno de R^{3a} o R^{3b} es metilo, dimetilaminometilo o hidroxilmetilo, entonces al menos una aparición adicional de R^{3a} o R^{3b} o al menos una aparición de R^{4a} o R^{4b} no sea H.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de estructura (IIIa) y un vehículo farmacéuticamente aceptable también se proporcionan en varias otras realizaciones.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera o más de los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) a un sujeto que lo necesite.

Otros métodos proporcionados incluyen un método para regular la actividad de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, comprendiendo el método hacer reaccionar la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C con uno cualquiera de los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa). En otras realizaciones, también se proporciona un método para inhibir la proliferación de una población celular, comprendiendo el método poner en contacto la población celular con uno cualquiera de los compuestos de estructura (I'a).

En otras realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar un trastorno mediado por una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método:

determinar si el sujeto tiene una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS; y
si se determina que el sujeto tiene la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS, administrar entonces al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera o más compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa).

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

En las figuras, números de referencia idénticos identifican elementos similares. Los tamaños y las posiciones relativas de los elementos de las figuras no están necesariamente dibujados a escala y algunos de estos elementos están ampliados y posicionados arbitrariamente para mejorar la legibilidad de las figuras. Además, las formas particulares de los elementos tal como están dibujados no pretenden transmitir ninguna información con respecto a la forma real de los elementos particulares, y se han seleccionado únicamente para facilitar su reconocimiento en las figuras.

La FIG. 1 ilustra la actividad enzimática de RAS.

La FIG. 2 representa una ruta de transducción de señales para RAS.

La FIG. 3 muestra algunos oncogenes comunes, sus respectivos tipos de tumores y frecuencias de mutación acumuladas (todos los tumores).

Descripción detallada

En la siguiente descripción, se exponen determinados detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la materia entenderá que la invención se puede llevar a la práctica sin estos detalles.

A menos que el contexto requiera otra cosa, a lo largo de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones, la palabra "comprender" y variaciones de la misma, tales como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "que incluye".

La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización" o "realización" significa que una particularidad, estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, las apariciones de las expresiones "en una realización" o "una realización" en diversos lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización. Adicionalmente, las particularidades, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

A menos que definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una", "el/la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

"Amidinilo" se refiere a un radical de la forma $-(C=NR_a)NR_bR_c$, donde R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Aminilsulfona" se refiere al radical $-S(O)_2NH_2$.

"Carboxi" o "carboxilo" se refiere al radical $-CO_2H$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Guanidinilo" se refiere a un radical de la forma $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$, donde R_a , R_b , R_c y R_d son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical $-OH$.

"Imino" se refiere al sustituyente $=NH$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al sustituyente $=O$.

"Tioxo" se refiere al sustituyente $=S$.

"Alquilo" se refiere un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C_1-C_{12}), preferentemente uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_1-C_8) o uno a seis átomos de carbono (alquilo C_1-C_6), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetil etilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Alquilo incluye alquénilos (uno o más dobles enlaces carbono-carbono) y alquínilos (uno o más triples enlaces carbono-carbono tales como etinilo). "Amidinilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente amidinilo. "Guanidinilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente guanidinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo, amidinilalquilo y/o guanidinilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces) y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, etenileno, propenileno, n-butenileno, propinileno y n-butinileno. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o doble y al grupo radical a través de un enlace sencillo o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de dos carbonos en el interior de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenilo está opcionalmente sustituida.

"Alquilcicloalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es cicloalquilo como se ha definido en el presente documento y R_d es un radical alquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilcicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. "Amidinilalquilo" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente amidinilo en el grupo alquilo. "Guanidinilalquilo" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente guanidinilo en el grupo alquilo. "Alquilcarbonilaminilalquilo" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente alquilcarbonilaminilo en el grupo alquilo. "Heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente heterociclilo en el grupo alquilo. "Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente heteroarilo en el grupo alquilo. "Aminilalquilo" se refiere a un grupo alcoxi que comprende al menos un sustituyente de la forma $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 , en el grupo alquilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi, amidinilalquilo, guanidinilalquilo, alquilcarbonilaminilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo y/o aminilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bOR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es un radical alquilenilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alcoxialquilo está opcionalmente sustituido.

"Alcoxycarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(=O)OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alcoxycarbonilo está opcionalmente sustituido.

"Arioxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical arilo como se ha definido en el presente documento. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo arioxi está opcionalmente sustituido.

5 "Alquilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ donde cada R_a es, de manera independiente, un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que contiene de uno a doce átomos de carbono. Un grupo "haloalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente halo en el grupo alquilo. Un grupo "hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente hidroxilo en el grupo alquilo. Un grupo "amidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente amidinilo en el grupo alquilo. Un grupo "guanidinilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente guanidinilo en el grupo alquilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo y/o guanidinilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

15 "Aminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente aminilo ($-NR_aR_b$ donde R_a y R_b con cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6). El sustituyente aminilo puede estar en un carbono terciario, secundario o primario. En algunas realizaciones de aminilalquilo, tanto R_a como R_b son H. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo aminilalquilo está opcionalmente sustituido.

20 "Aminilalquilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NR_aR_b$ donde R_a es H o alquilo C_1-C_6 y R_b es aminilalquilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo aminilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

25 "Aminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNH_2$ donde R_a es alquileo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo aminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

30 "Alquilaminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_aNR_bR_c$ donde R_a es alquileo y R_b y R_c son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 , siempre que uno de R_b o R_c sea alquilo C_1-C_6 . A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

35 "Alquilcarbonilaminilo" se refiere a un radical de fórmula $-NH(C=O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido. Un alquenilcarbonilaminilo es un grupo alquilcarbonilaminilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Un grupo alquenilcarbonilaminilo está opcionalmente sustituido.

40 "Alquilcarbonilaminilalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bNH(C=O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono y R_b es alquileo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo n alquilcarbonilaminilalcoxi está opcionalmente sustituido.

45 "Alquilaminilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente alquilaminilo. El sustituyente alquilaminilo puede estar en un carbono terciario, secundario o primario. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Aminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)R_aR_b$ donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

50 "Alquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de fórmula $-C(=O)NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo, con la condición de que al menos uno de R_a o R_b es alquilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

55 "Aminilcarbonilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cC(=O)NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo y R_c es alquileo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilalquilo está opcionalmente sustituido.

60 "Aminilcarbonilcicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_cC(=O)NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo y R_c es cicloalquilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo aminilcarbonilcicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

65 "Arilo" se refiere a un radical del sistema de anillo carbocíclico que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el arilo radical es un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. Los radicales arilo incluyen radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiaden, pireno y

trifenileno. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir los radicales arilo que están opcionalmente sustituidos.

5 "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo y difenilmetilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo está opcionalmente sustituido.

10 "Aralalquiloxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo y difenilmetilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo arilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

15 "Aralalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-N(R_a)R_b-R_c$ donde R_a es H o alquilo C_1-C_6 , R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo y difenilmetilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo arilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

20 "Carboxialquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es un grupo carboxilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el grupo carboxialquilo está opcionalmente sustituido.

25 "Cianoalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es un grupo ciano como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo cianoalquilo está opcionalmente sustituido.

"Carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un sistema de anillo, donde cada uno de los átomos en el anillo son carbono.

30 "Cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos, que tiene de tres a quince átomos de carbono, que tiene preferentemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo y 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanilo. Un "cicloalqueno" es un cicloalquilo que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro del anillo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo (o cicloalqueno) está opcionalmente sustituido.

40 "Cianocicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ donde R_b es cicloalquilo y R_c es un grupo ciano como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo cianocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

45 "Cicloalquilaminilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(=O)NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o cicloalquilo, con la condición de que al menos uno de R_a o R_b es cicloalquilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilaminilcarbonilo está opcionalmente sustituido.

50 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_d$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido.

55 "Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que está condensada a una estructura existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo heterocíclico o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente que pasa a formar parte del anillo heterocíclico condensado o el anillo heteroarilo condensado se reemplaza con un átomo de nitrógeno.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

60 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,2-dibromoetilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

65 "Haloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical haloalquilo como se define en el presente documento que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo haloalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que tiene de uno a doce átomos de carbono en el anillo (por ejemplo, de dos a doce) y de uno a seis heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, espirocíclicos ("espiro-heterociclilo") y/o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo están opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Salvo que se indique específicamente en la memoria descriptiva. "Heterocicliiloxi" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula mediante un enlace de oxígeno (-O-). "Heterocicilaminilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de la molécula mediante un enlace de nitrógeno (-NR_a-, donde R_a es H o alquilo C₁-C₆). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo, heterocicliiloxi y/o heterocicilaminilo está opcionalmente sustituido.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo N-heterociclilo está opcionalmente sustituido.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula -R_bR_e donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente y el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido.

"Heterocicilalquiloxi" se refiere a un radical de fórmula -OR_bR_e donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente y el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo heterocicilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Heterocicilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula -N(R_c)R_bR_e donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno, R_c es H o alquilo C₁-C₆. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo heterocicilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono en el anillo, de uno a seis heteroátomos en el anillo seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen azequinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[6][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir tienilo). "Heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula mediante un enlace de oxígeno (-O-). "Heteroarilaminilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto de la molécula mediante un enlace de nitrógeno (-NR_a-, donde R_a es H o alquilo C₁-C₆). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo, heteroariloxi y/o heteroarilaminilo está opcionalmente sustituido.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo N-heteroarilo está opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heteroarilo radical como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido.

5 "Heteroarilalquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y si el heteroarilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquiloxi está opcionalmente sustituido.

10 "Heteroarilalquilaminilo" se refiere a un radical de la fórmula $-NR_cR_bR_f$ donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y si el heteroarilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno y R_c es H o alquilo C_1-C_6 . A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquiloxi está opcionalmente sustituido. "Hidroxilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente hidroxilo. El sustituyente $-OH$ puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo hidroxilalquilo está opcionalmente sustituido. "Hidroxilalquilaminilo" es un grupo alquilaminilo que comprende al menos un sustituyente $-OH$, que está en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo hidroxilalquilaminilo está opcionalmente sustituido.

"Fosfato" se refiere al grupo $-OP(=O)(R_a)R_b$, donde R_a es OH , O^- u OR_c y R_b es OH , O^- , OR_c un grupo fosfato adicional (por ejemplo, para formar un di- o trifosfato), donde R_c es un contraión (por ejemplo, Na^+).

25 "Fosfoalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un grupo fosfato, como se define en el presente documento. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo fosfoalcoxi está opcionalmente sustituido.

30 "Tioalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-SR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo está opcionalmente sustituido.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo., alquilo, alquileo, alquilcicloalquilo, alcoxi, amidinilalquiloxi, guanidinilalquiloxi, alquilcarbonilaminilalquiloxi, heterocicilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, aminilalquiloxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, haloalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, amidinilalquilaminilo, guanidinilalquilaminilo, aminilalquilo, aminilalquilaminilo, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxiariloxi, alquilaminilo, alquilcarbonilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo, alquilcarbonilaminilalcoxi, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilcicloalquilalquilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, arilalquiloxi, arilalquilaminilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilaminilo, cianocicloalquilo, cicloalquilaminilcarbonilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, heterociciloxi, heterocicililaminilo, N-heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicilalquiloxi, heterocicilalquilaminilo, heteroarilo, N-heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilalquilaminilo, hidroxilalquilaminilo, fosfoalcoxi y/o hidroxilalquilo) donde al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3 o todos los átomos de hidrógeno) está reemplazado por un enlace a un átomo que no es de hidrógeno, tal como: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilalilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos triarilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de orden superior (por ejemplo, un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, N-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace a un grupo aminilo, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilaminilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar también opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

65 "Electrófilo" o "resto electrófilo" es cualquier resto capaz de reaccionar con un nucleófilo (por ejemplo, un resto que tiene un único par de electrones, una carga negativa, una carga negativa parcial y/o un exceso de electrones, por

ejemplo un grupo -SH). Los electrófilos habitualmente son pobres en electrones o comprenden átomos que son pobres en electrones. En ciertas realizaciones un electrófilo contiene una carga positiva o una carga positiva parcial, tiene una estructura de resonancia que contiene una carga positiva o una carga positiva parcial o es un resto en el cual la deslocalización o polarización de los electrones da como resultado uno o más átomos que contienen una carga positiva o carga positiva parcial. En algunas realizaciones, los electrófilos comprenden enlaces dobles conjugados, por ejemplo un compuesto carbonilo α,β -insaturado o tiocarbonilo α,β -insaturado.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para llevar a cabo la aplicación pretendida, que incluye el tratamiento de la enfermedad, como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación de tratamiento pretendida (*in vivo*) o el sujeto y la patología a tratar, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad y la forma de administración, que un experto en la materia puede determinar con facilidad. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, por ejemplo reducción de la adhesión plaquetaria y/o la migración celular. La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si se administra junto con otros compuestos, el momento de administración, el tejido al cual se administra y el sistema de administración físico en el que se transporta.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o patología, que incluye un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se refiere a la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el sujeto, a pesar de que el sujeto todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. En determinadas realizaciones, por beneficio profiláctico, se administran las composiciones a un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad concreta o a un sujeto que exhibe uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque todavía no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Un "efecto terapéutico", como este término se utiliza en el presente documento, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico tal como se ha descrito anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de los síntomas de una enfermedad o afección, retrasar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección o cualquier combinación de los mismos.

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

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido y sales de adición de base.

Todos los compuestos de la invención (es decir, compuestos de estructura (I), (II) o (III)) que existen en forma de ácido o base libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con la base o ácido orgánico o inorgánico apropiado por métodos conocidos por un experto en la materia. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse en su forma de base o de ácido libre mediante técnicas convencionales.

"Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido undecilénico.

"Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra forma no deseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir

de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina y resinas de poliamina. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan de manera intercambiable y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína, tales como KRAS, HRAS o NRAS G12C. Por consiguiente, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Aunque los antagonistas preferidos en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana interactuando con otros miembros de la ruta de transducción de la señal de la cual la proteína diana es un miembro también están incluidos de manera específica dentro de esta definición. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada con el desarrollo, crecimiento o propagación de un tumor.

El término "agonista", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o mejorar una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína diana. Por consiguiente, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Aunque los agonistas preferidos en el presente documento interactúan de manera específica con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido diana interactuando con otros miembros de la ruta de transducción de la señal de la cual el polipéptido diana es un miembro también están incluidos de manera específica dentro de esta definición.

Como se usa en el presente documento, "agente" o "agente biológicamente activo" se refiere a un compuesto biológico, farmacéutico o químico u otro resto. Los ejemplos no limitantes incluyen una molécula simple o compleja, orgánica o inorgánica, un péptido, una proteína, un oligonucleótido, un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de vitamina, un carbohidrato, una toxina o un compuesto quimioterapéutico. Se pueden sintetizar diversos compuestos, por ejemplo, moléculas pequeñas y oligoelementos (por ejemplo, oligopéptidos y oligonucleótidos) y compuestos orgánicos sintéticos basados en diversas estructuras de núcleo. Además, diversas fuentes naturales pueden proporcionar compuestos para cribado, tales como extractos vegetales o animales.

"Señal de transducción" es un procedo durante el cual se transmiten señales de estimulación o inhibición hacia el interior o dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una ruta de transducción de la señal se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas en la misma ruta de transducción de la señal específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

Un "agente anticancerígeno", "agente antitumoral" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes anticancerígenos comprende los agentes quimioterapéuticos. "Quimioterapia" significa la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, incluyendo intravenoso, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutáneo, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de un supositorio.

La expresión "proliferación celular" se refiere a un fenómeno mediante el cual el número de células ha cambiado como resultado de división. Esta expresión también incluye crecimiento celular mediante el cual la morfología de la célula ha cambiado (por ejemplo, aumento de tamaño) de acuerdo con una señal proliferativa.

La expresión "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" referida a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad del agente para reducir de manera preferente la actividad de señalización de la diana en comparación con la actividad de señalización no diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

"Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en terapias humanas como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero y en otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

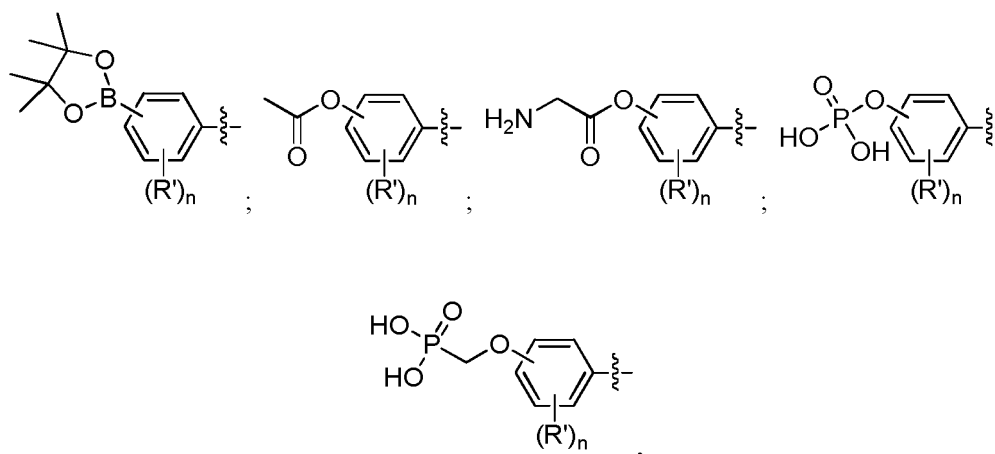
"Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos, tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado bovino, ovejas, cabras, caballos, conejos), como animales no domésticos tales como vida silvestre.

"Terapia de radiación" significa exponer a un sujeto, usando métodos rutinarios y composiciones conocidas por el facultativo, a emisores de radiación tales como radionucleidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionucleidos de actinio y torio), emisores de radiación de transferencia lineal de energía baja (LET) (es decir emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio-89 y samario-153-EDTMP o radiación de alta energía, incluyendo, sin limitación, rayos x, rayos gamma y neutrones.

Un "agente anticancerígeno", "agente antitumoral" o "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente útil en el tratamiento de una afección neoplásica. Una clase de agentes anticancerígenos comprende los agentes quimioterapéuticos. "Quimioterapia" significa la administración de uno o más fármacos quimioterapéuticos y/u otros agentes a un paciente con cáncer mediante diversos métodos, incluyendo intravenoso, oral, intramuscular, intraperitoneal, intravesical, subcutáneo, transdérmica, bucal o inhalación o en forma de un supositorio.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento (por ejemplo, compuesto de estructura (I), (II) o (III)). Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, un profármaco está inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retrasada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam). Se proporciona un análisis de profármacos en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14 y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. El término "profármaco" también pretende incluir cualquier transportador unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describen en el presente documento, habitualmente se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea por manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto parental activo. Los profármacos incluyen compuestos donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto se unen a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo.

En algunas realizaciones, los profármacos incluyen compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) que tienen un sustituyente fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que tales sustituyentes se convierten en un grupo hidroxilo en condiciones fisiológicas. Por consiguiente, las realizaciones incluyen cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento, donde un grupo hidroxilo ha sido reemplazado con un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico, por ejemplo, un grupo fosfato o fosfoalcoxi. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un grupo hidroxilo en el resto R^1 se reemplaza con un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico, por ejemplo, un grupo fosfato o alcoxi fosfato. Los profármacos ejemplares de ciertas realizaciones incluyen, por tanto, compuestos que tienen uno de los siguientes restos R^1 :



donde cada R^1 es independientemente H o un sustituyente opcional y n es 1, 2, 3 o 4.

La expresión "*in vivo*" se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

Las realizaciones de la invención divulgadas en el presente documento también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de estructura (I), (II) o (III) marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de

isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o el modo de acción, o la afinidad de unión con el sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de estructura (I), (II) o (III), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y de los medios de detección disponibles.

La sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o necesidades de dosificación reducidas y, por tanto, se prefieren en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores en el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de estructura (I), (II) o (III) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones y Ejemplos que se exponen a continuación utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Determinadas realizaciones también pretenden abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos divulgados. Dichos productos pueden ser el resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación y esterificación del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, las realizaciones incluyen compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un mamífero durante un periodo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos normalmente se identifican administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o a un ser humano, permitiendo un tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo, y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz.

Con frecuencia las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, en cuyo caso el solvato es un hidrato. Como alternativa, en otras realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato y tetrahidrato, así como las correspondientes formas solvatadas. En algunos aspectos, el compuesto de la invención es un verdadero solvato, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención simplemente retiene agua accidental o es una mezcla de agua más algo de disolvente accidental.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede o no tener lugar y que la descripción incluye casos donde dicho evento o circunstancias tiene lugar y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos o como radicales arilo que no tienen sustitución.

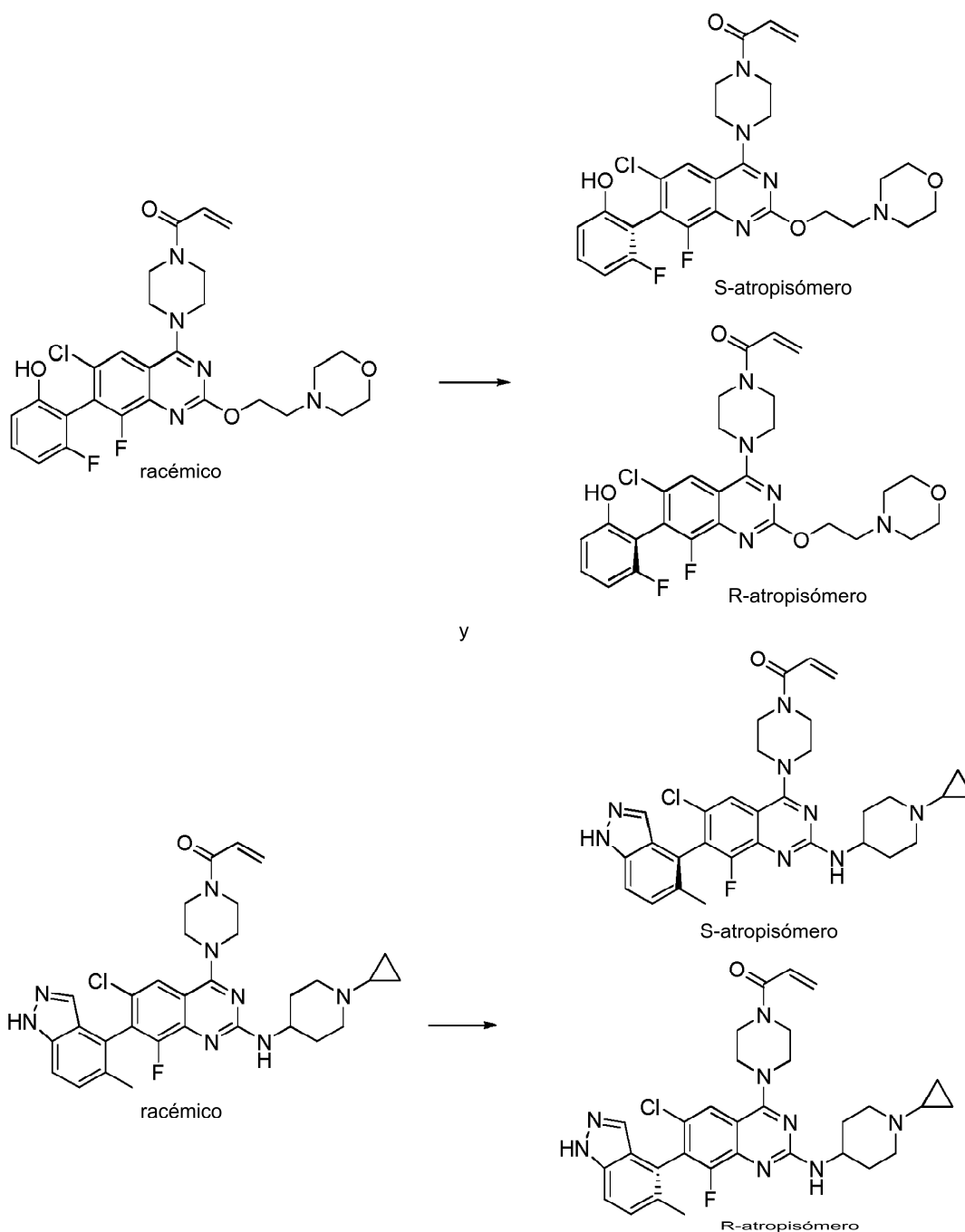
Una "composición farmacéutica" se refiere a la formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la entrega del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Un medio de este tipo incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para ello.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, sustancia de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador de aroma, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

Los compuestos de la invención (es decir, compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa)), o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estequiometría absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. Por tanto, las realizaciones incluyen todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- ópticamente activos, pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente

puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos que se describen en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos tanto E como Z. Análogamente, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Las realizaciones de la presente invención incluyen todo tipo de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un compuesto de la invención. También se incluyen los atropisómeros, que son estereoisómeros que surgen debido a la rotación obstaculizada alrededor de un enlace simple, donde las diferencias de energía debidas a la deformación estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación que es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de conformeros individuales. Como ejemplo, ciertos compuestos de la invención pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificados o enriquecidos por la presencia de un atropisómero. Los ejemplos no limitantes de compuestos que existen como atropisómeros incluyen los siguientes compuestos:



Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla

diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Por tanto, las realizaciones incluyen tautómeros de los compuestos divulgados.

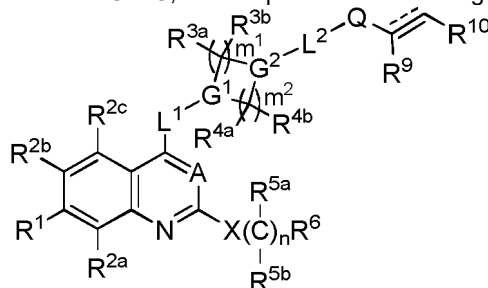
El protocolo de denominación química y los diagramas estructurales usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., usando el programa informático ACD/Name versión 9.07 y/o el programa de nomenclatura ChemDraw Ultra versión 11.0.1 (CambridgeSoft). Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente habitualmente se nombra antes del grupo al cual está unido. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. Excepto como se describe a continuación, todos los enlaces se identifican en los diagramas de estructura química del presente documento, excepto para todos los enlaces en algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Compuestos

En un aspecto, la invención proporciona compuestos que son capaces de unirse selectivamente a y/o modular una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Los compuestos pueden modular la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C por reacción con un aminoácido. Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, los presentes solicitantes creen que, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención reaccionan selectivamente con las proteínas KRAS, HRAS o NRAS mutantes G12C formando un enlace covalente con la cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C. Al unirse a la Cisteína 12, los compuestos de la invención pueden bloquear la switch II de la KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C en una fase inactiva. Esta fase inactiva puede ser distinta de las observadas para KRAS, HRAS o NRAS unida a GTP y GDP. Algunos compuestos de la invención también pueden ser capaces de perturbar la conformación de switch I. Algunos compuestos de la invención pueden favorecer la unión de la KRAS, HRAS o NRAS unida a GDP en lugar de GTP y, por lo tanto, secuestrar al KRAS, HRAS o NRAS en un estado inactivo de KRAS, HRAS o NRAS GDP. Debido a que la unión del efector a KRAS, HRAS o NRAS es muy sensible a la conformación de switch I y II, la unión irreversible de estos compuestos puede alterar la señalización aguas abajo de KRAS, HRAS o NRAS.

Compuestos de estructura (I'a)

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen actividad como moduladores de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C, los compuestos tienen la siguiente estructura (I'a):



(I'a)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

A es N;

G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁷;

L² es un enlace o alquileo;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonialquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonialquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonialquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a}

es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilino C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{5a} y R^{5b} son, en cada aparición, independientemente H, hidroxilo, halo o alquilo C₁-C₆, o R^{5a} y R^{5b} se unen para formar oxo;

R⁶ es amino, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o sustituido o sin sustituir: cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo cuando R¹ es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R⁷ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo; m¹ y m² son cada uno independientemente 1, 2 o 3; n es un número entero de 0 a 6;

X es un enlace, -O-, -NR⁷- o -S-;

\equiv representa un enlace doble o triple;

Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

R⁸ⁱ es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;

cuando \equiv es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y

cuando \equiv es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo,

donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y siempre que el compuesto no sea un compuesto seleccionado entre:

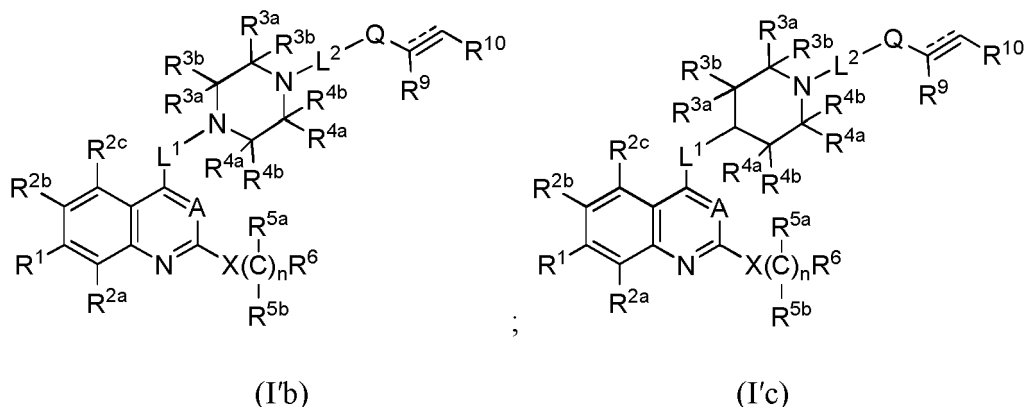
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxi-etilamino)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-5-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(2-amino-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(continuación)
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-quinazolin-4-il)-piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

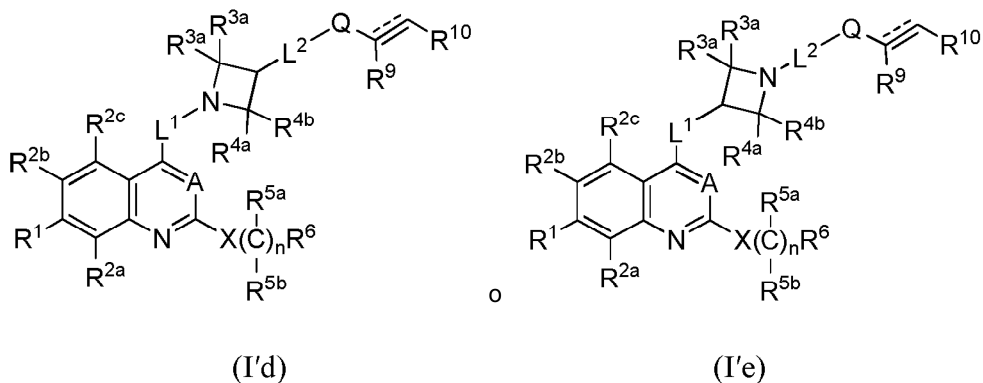
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
N-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)etil) acetamida;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona; y
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.

En algunas de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$.

5 En alguna otra de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=NR^{8'})-$, donde $R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, $R^{8'}$ es H. En otras realizaciones, $R^{8'}$ es $-CN$. En otras realizaciones, $R^{8'}$ es $-OH$.

En otras realizaciones, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e):



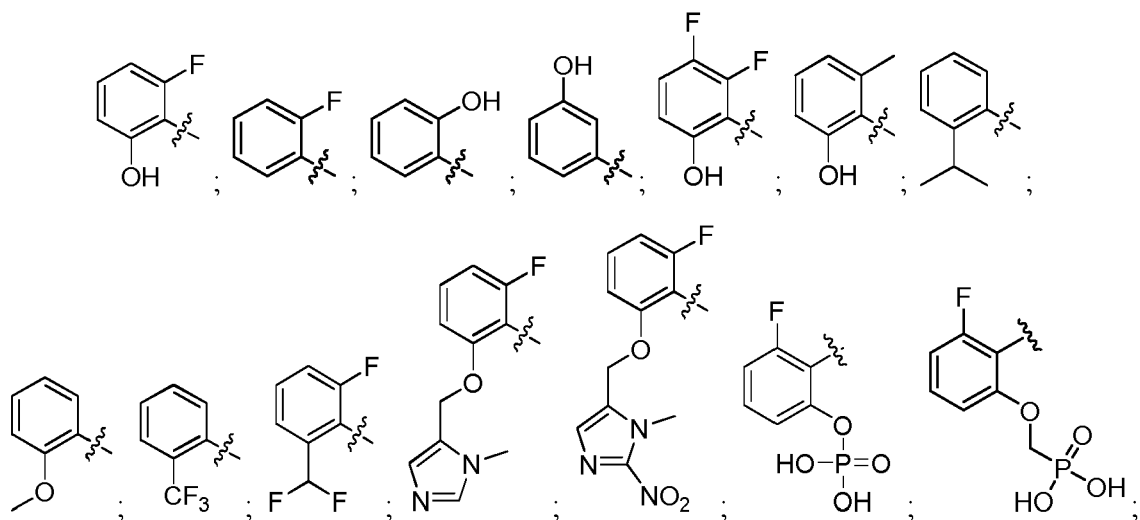


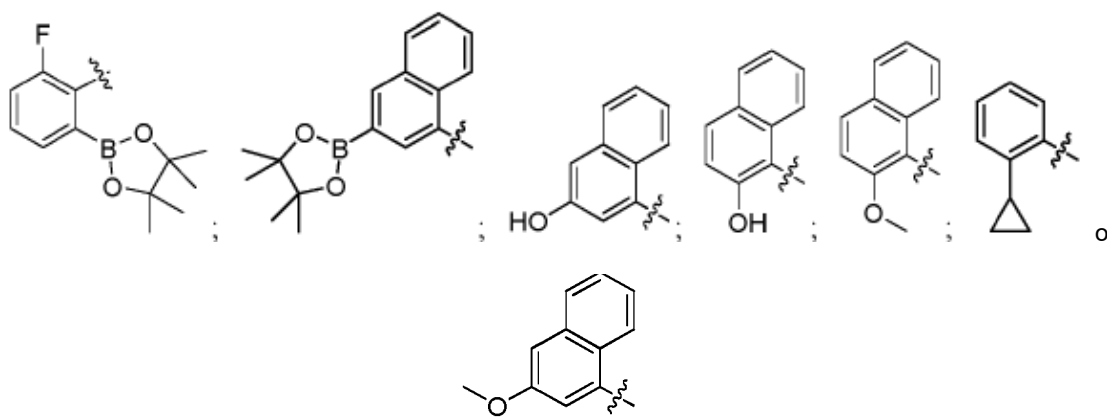
En cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de estructura (I), (I'a), (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e), A es N. En algunas otras de las anteriores realizaciones de los compuestos de estructura (I), (I'a), (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e), A es C-CN.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los solicitantes creen que la correcta elección del sustituyente R¹ puede desempeñar un papel en la actividad inhibidora de los compuestos (por ejemplo, frente a KRAS, HRAS o NRAS G12C). En algunas realizaciones, R¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de interactuar de forma reversible con la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas realizaciones, R¹ tiene alta afinidad hacia KRAS, HRAS o NRAS y es altamente específico hacia G12C KRAS, HRAS o NRAS. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de interacción hidrófoba con KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de formar enlaces de hidrógeno con diversos restos de proteína G12C KRAS, HRAS o NRAS.

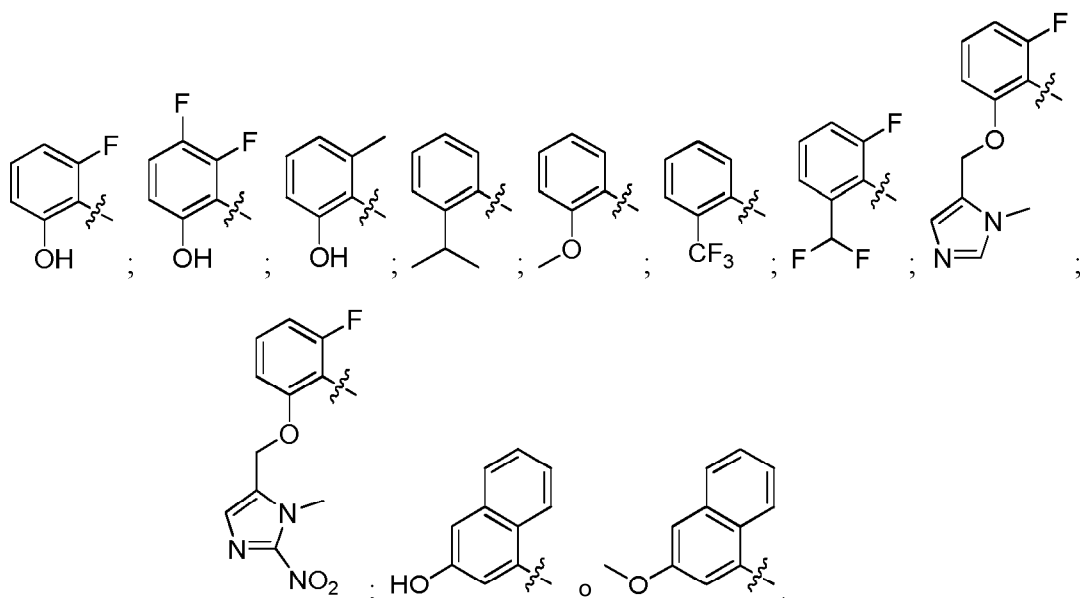
En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es arilo. Por ejemplo en algunas realizaciones, R¹ es fenilo, y en otras realizaciones, R¹ es naftilo. R¹ está sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones específicas, R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, R¹ está sustituido con halo, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilaminilo, cicloalquilo, heterociclialquilo, arilo, heteroarilo, ácido borónico, -OC(=O)R, fosfato, fosfoalcoxi o alquilcarboniloxi C₁-C₆ o combinaciones de los mismos, donde R es alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ está sustituido con halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆ o combinaciones de los mismos. En diferentes realizaciones, R¹ está sustituido con flúor, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo o metoxi o combinaciones de los mismos. Incluso en algunas realizaciones más, R¹ está sustituido con flúor, hidroxilo, metilo, isopropilo, trifluorometilo o metoxi o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, R^1 tiene una de las siguientes estructuras:

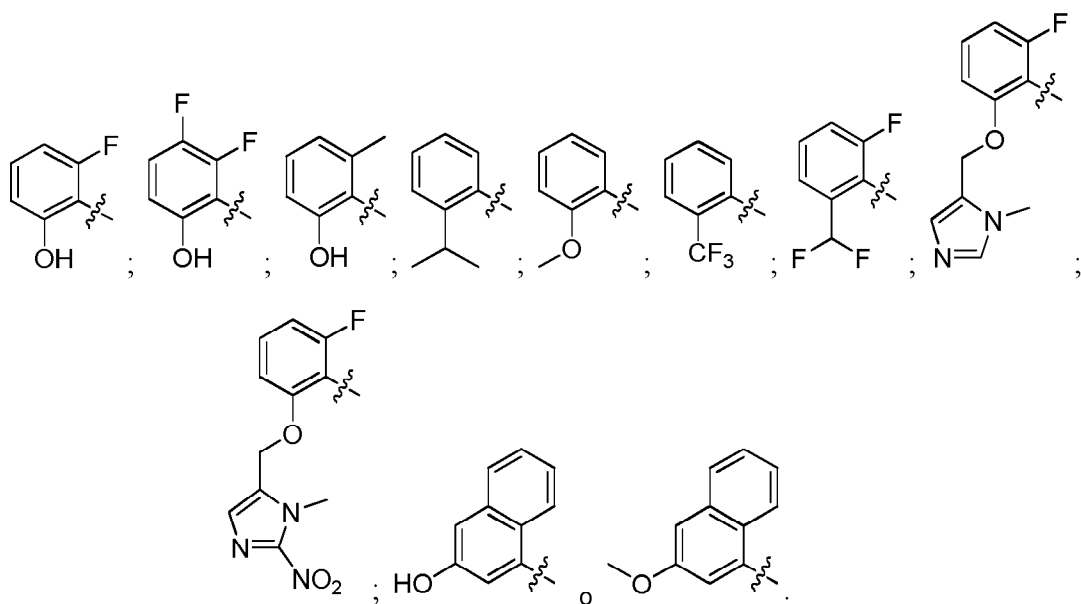




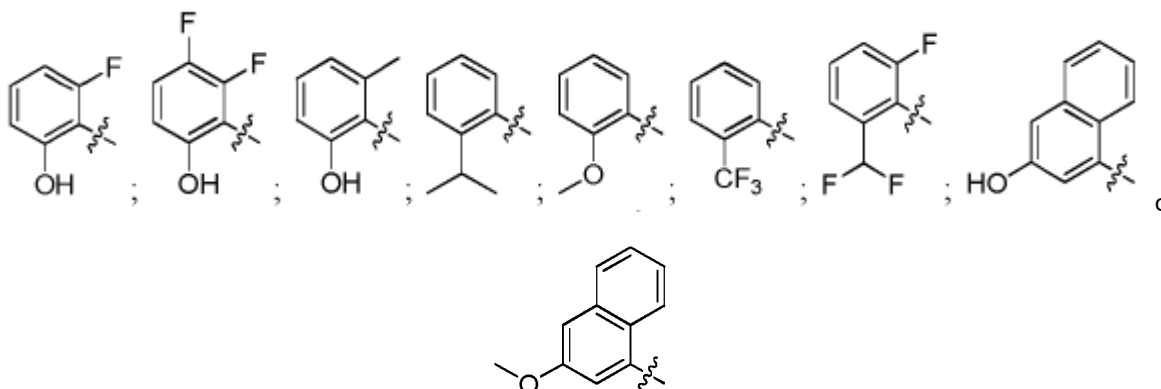
5 En algunas realizaciones más específicas, R¹ tiene una de las estructuras siguientes:



10 En algunas realizaciones específicas, R¹ tiene una de las estructuras siguientes:

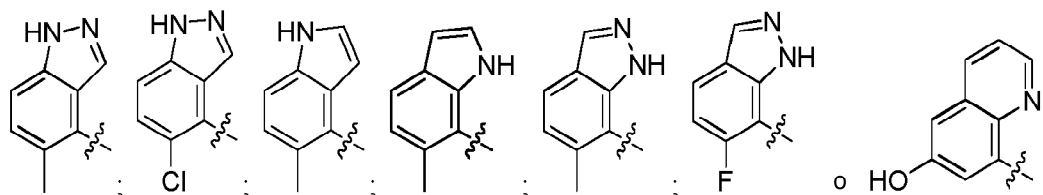


En realizaciones aún diferentes, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:

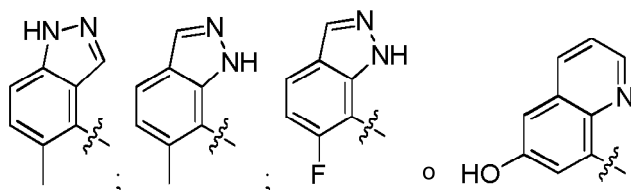


En algunas realizaciones diferentes de los compuestos anteriores, R^1 es heteroarilo, por ejemplo un heteroarilo que comprende nitrógeno. En otras realizaciones, R^1 es indazolilo, indolilo, benzoimidazol, benzotriazol o quinolinilo, por ejemplo indazolilo o quinolinilo. En más realizaciones, R^1 es heteroarilo que está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R^1 está sustituido con hidroxilo, halo o alquilo C_1 - C_6 o combinaciones de los mismos, por ejemplo hidroxilo o alquilo C_1 - C_6 .

En algunas realizaciones más específicas, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:

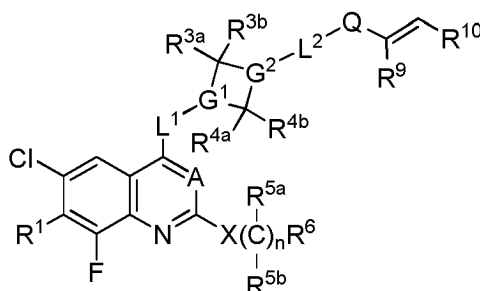


por ejemplo una de las siguientes estructuras:



En algunas realizaciones, R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente halo, haloalquilo, alquilo o alcoxi. En algunas de las anteriores realizaciones, R^{2c} es H. En cualquier otra de las anteriores realizaciones, R^{2a} y R^{2b} son cada uno halo. En algunas realizaciones, R^{2a} es flúor, cloro o metoxi. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{2a} es flúor, y en otras realizaciones, R^{2b} es cloro. En diferentes realizaciones, R^{2b} es cloro, flúor o CF_3 .

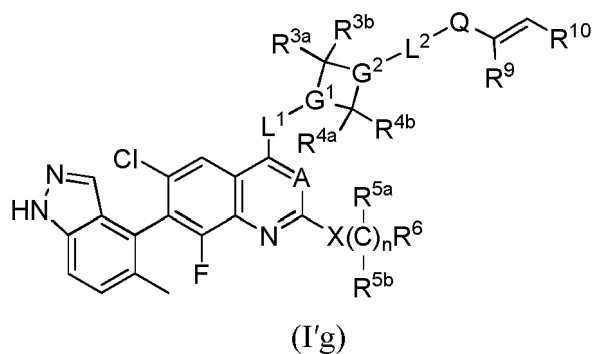
En algunas realizaciones más específicas, los compuestos tienen la siguiente estructura (I'f):



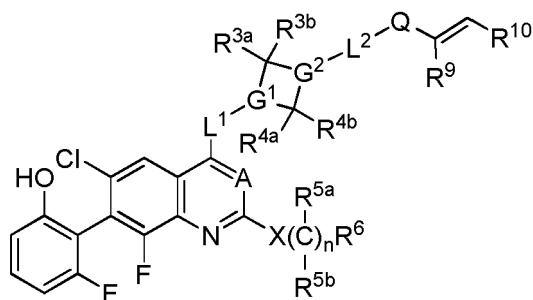
(I'f)

Por ejemplo, incluso en otras realizaciones diferentes, los compuestos tienen una de las siguientes estructuras (I'g) o

(I'h):



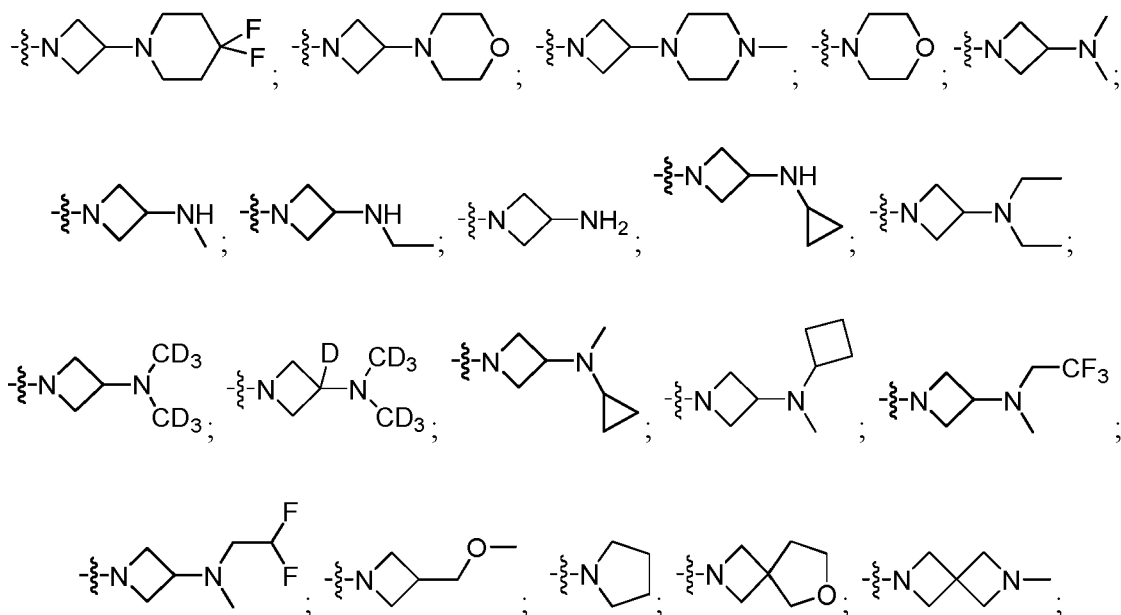
o



5

En cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de estructura (I'f), (I'g) o (I'h), A es N. En algunas otras de las anteriores realizaciones de los compuestos de estructura (I'f), (I'g) o (I'h), A es C-CN.

- 10 En algunas otras realizaciones de lo anterior, n es 0, X es un enlace y R⁶ es heterociclilo. En algunas de estas realizaciones, R⁶ es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo. En otras realizaciones, R⁶ está sustituido, por ejemplo, en algunas realizaciones, R⁶ está sustituido con alquilo C₁-C₆, alquilaminilo C₁-C₆, heterociclilo o espiro-heterociclilo o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:

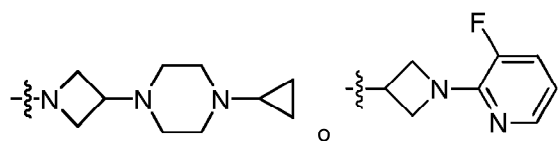


$$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{NH} \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}; \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{NH} \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}; \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}; \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{NH} \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}; \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array}$$

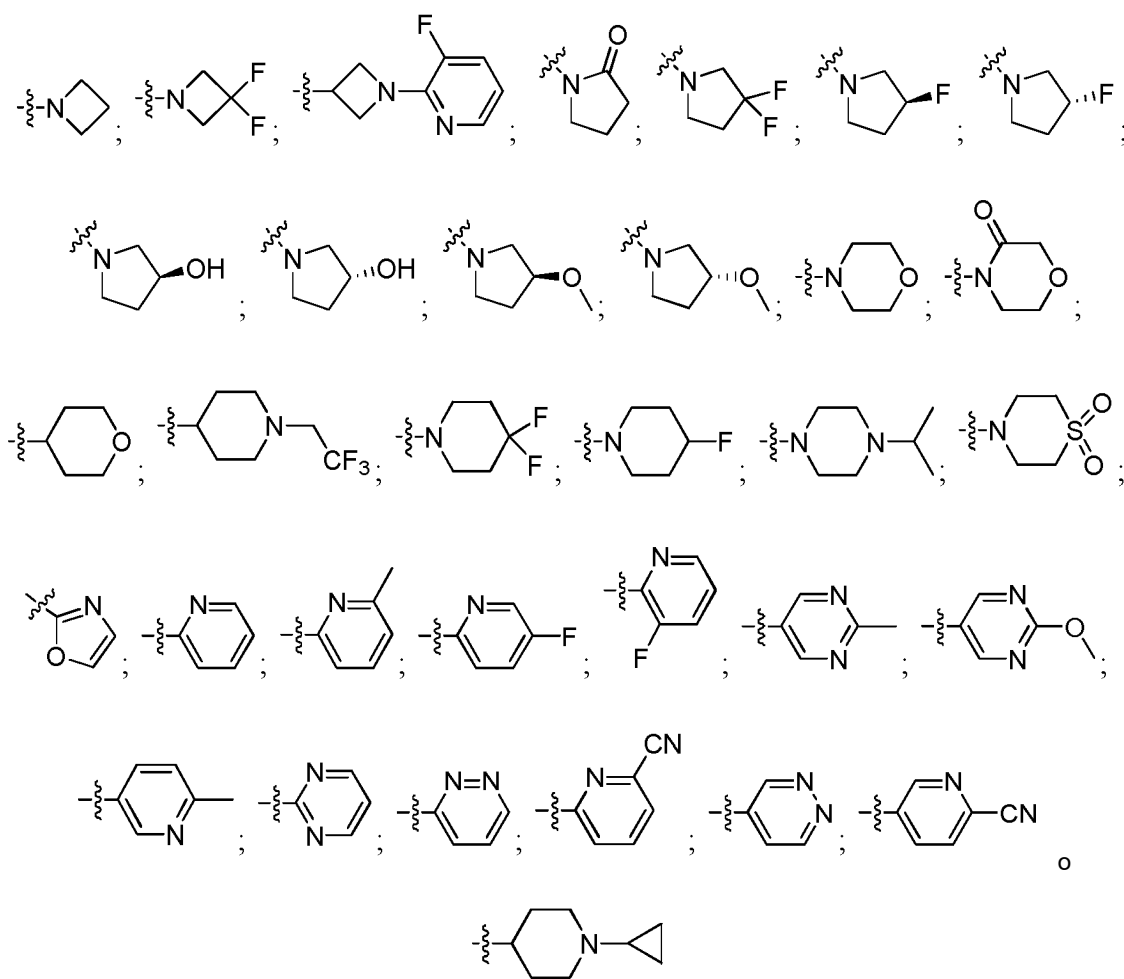
Chemical structures of polymers are shown, including poly(2,2,6,6-tetramethyl-1,4-dioxane) (PMTD) and poly(2,2,6,6-tetramethyl-1,4-dioxane-co-2,2,6,6-tetramethyl-1,4-dioxane) (PMTD-co-PMTD).

[illegible]

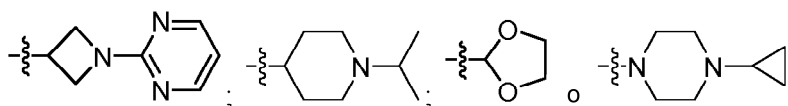
En algunas realizaciones específicas, R^6 tiene una de las siguientes estructuras:



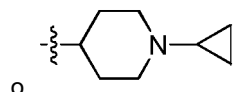
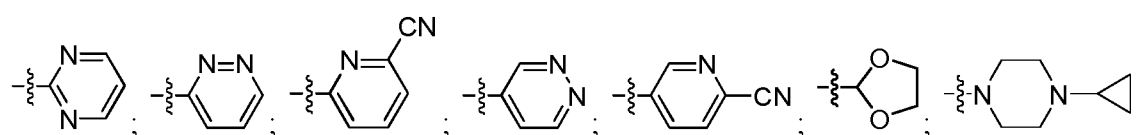
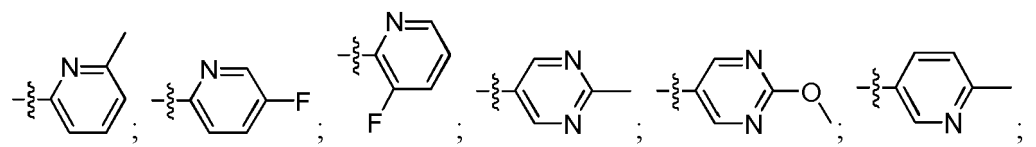
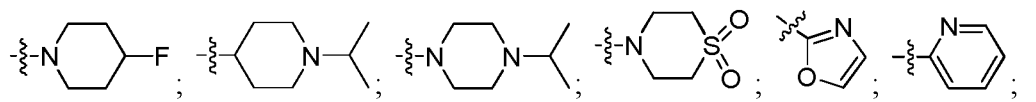
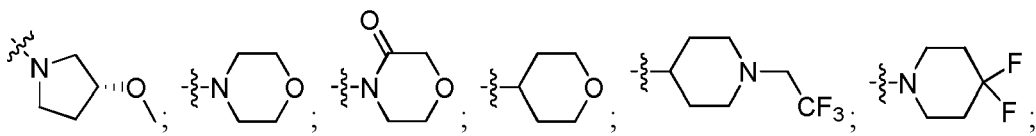
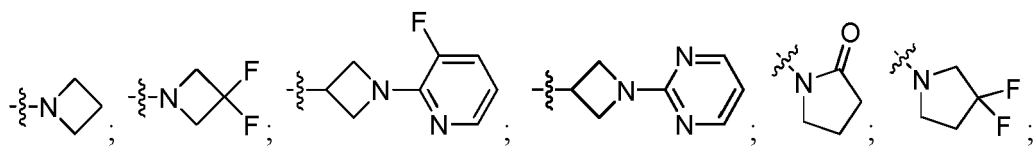
En algunas otras realizaciones diferentes de lo anterior, n es un número entero de 1 a 6, X es -O- y R⁶ es heterociclilo o heteroarilo, siempre que R⁶ no sea morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o imidazolilo cuando R¹ es indazolilo. En algunas de estas realizaciones, R⁶ es azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, morfolinilo, morfolinonilo, tiomorfolinilo o un análogo oxidado de los mismos, dioxolanilo o tetrahidropiranilo. En algunas de estas realizaciones adicionales, R⁶ es azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, morfolinilo, morfolinonilo, tiomorfolinilo o un análogo oxidado de los mismos o tetrahidropiranilo. En algunas otras realizaciones, R⁶ está sustituido, por ejemplo sustituido con oxo, ciano, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo o combinaciones de los mismos. En algunas otras realizaciones, R⁶ está sustituido, por ejemplo sustituido con oxo, ciano, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones diferentes, n es 1. En algunas otras realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones más diferentes, n es 3. En otras realizaciones diferentes, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:



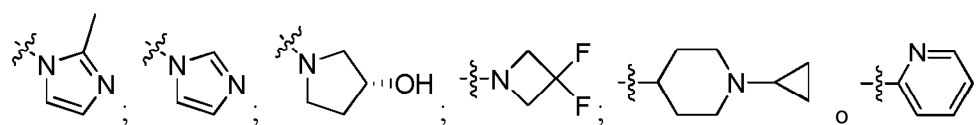
En algunas realizaciones específicas, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:



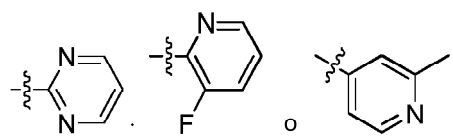
En algunas realizaciones específicas, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:



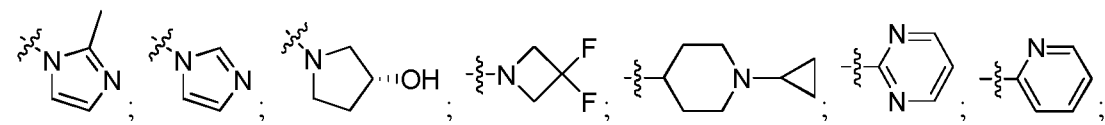
En aún otras realizaciones de lo anterior, n es un número entero de 1 a 6, X es -NR⁷- y R⁶ es heterociclilo o heteroarilo, siempre que R⁶ no sea N-metilimidazolilo cuando R¹ es indazolilo. En algunas de estas realizaciones, R⁶ es piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, pirimidilo o azetidino. En algunas otras realizaciones, R⁶ es piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, pirrolidinilo o azetidino. En otras realizaciones, R⁶ está sustituido, por ejemplo en algunas realizaciones, R⁶ está sustituido con halo, hidroxilo, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₈ o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones diferentes, n es 1. En algunas otras realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones más diferentes, n es 3. En diversas realizaciones, R⁷ es H o metilo. En otras realizaciones más específicas, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:

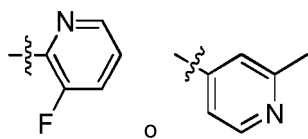


En otras realizaciones específicas, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:

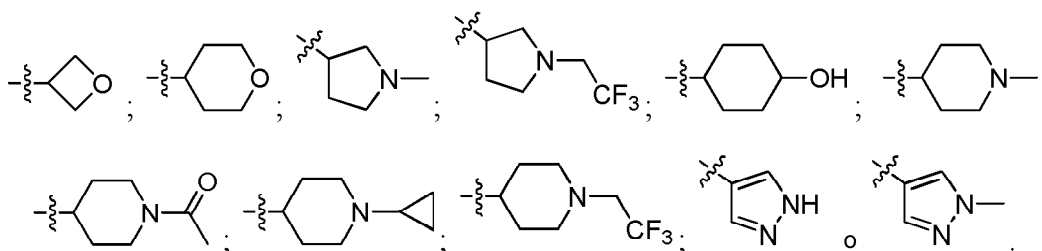


En otras realizaciones específicas, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:

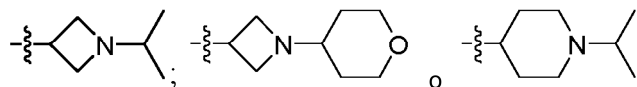




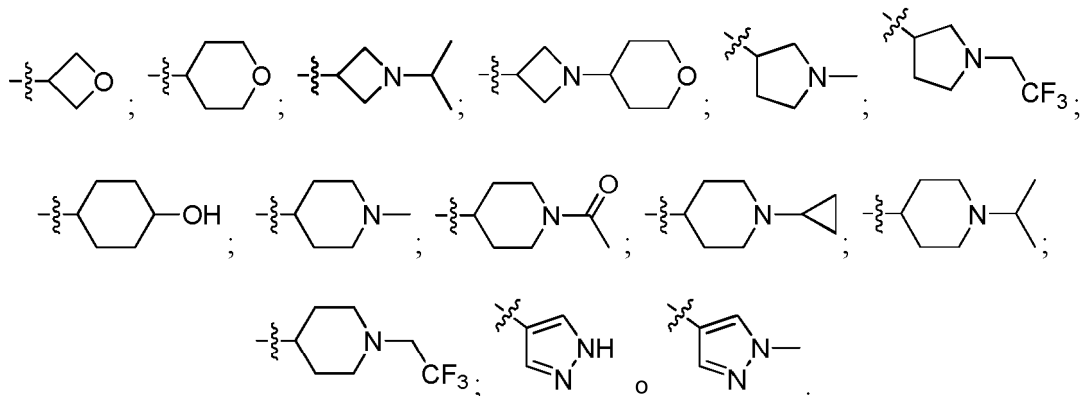
Aún en otras realizaciones, n es 0, X es $-O-$ y R^6 es cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, siempre que R^6 no sea tetrahidropirranilo o tetrahidrofuranilo cuando R^{2a} es H y siempre que R^6 no sea N-metilpirazolilo cuando R^1 es indazolilo. En algunas de estas realizaciones, R^6 es ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidropirranilo, pirrolilo, pirazolilo, azetidino o piperidinilo. En otras realizaciones, R^6 es ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidropirranilo, pirrolilo, pirazolilo o piperidinilo. En otras realizaciones determinadas, R^6 está sustituido, por ejemplo sustituido con hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , heterociclilo o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, R^6 está sustituido con hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , heterociclilo o combinaciones de los mismos. En algunas otras realizaciones más específicas, R^6 tiene una de las estructuras siguientes:



En otras realizaciones específicas, R^6 tiene una de las estructuras siguientes:



En otras realizaciones específicas, R^6 tiene una de las estructuras siguientes:



Aún en otras realizaciones, n es 0, X es $-NR^7-$ y R^6 es un heterociclilo de 3, 4, 6, 7 o 8 miembros (por ejemplo, 3, 4, 6, o 7 miembros) o heteroarilo de 3, 4, 6 o 7 miembros, siempre que R^6 no sea tetrahidropirranilo o N-metilpiperidinilo cuando R^1 es indazolilo; o n es 0, X es $-NR^7-$ y R^6 es un heterociclilo que contiene oxígeno de 5 miembros y R^1 es arilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^6 es piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiopirranilo o un análogo oxidado de los mismos, azabicyclo[3.2.1]octanilo o tetrahidropirranilo. En algunas otras realizaciones, R^6 es piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiopirranilo, o un análogo oxidado del mismo o tetrahidropirranilo. En algunas realizaciones adicionales de lo anterior, R^6 está sustituido, por ejemplo sustituido con hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilalquilo, heterociclilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 , heteroarilo o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, R^6 está sustituido con hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilalquilo, heterociclilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 o combinaciones de los mismos. En incluso más realizaciones, R^6 tiene una de las estructuras siguientes:



10



15

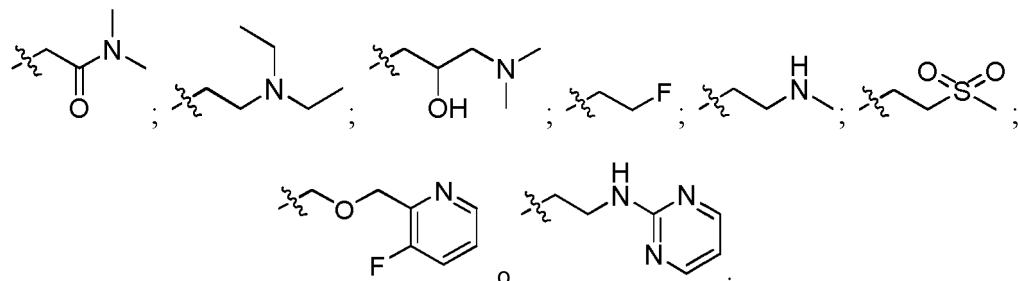


25

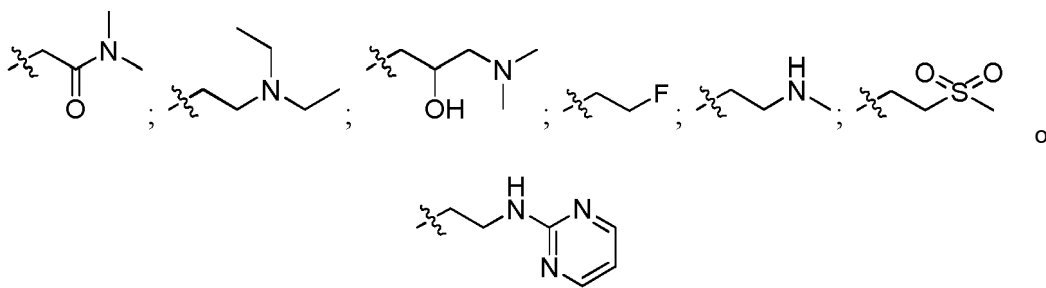
Aún en otras realizaciones, R⁶ es alquilo sustituido, por ejemplo alquilo C₁-C₆. En algunas de estas realizaciones, R⁶ está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilaminilcarbonilo, dialquilaminilo

C₂-C₆, halo, monoalquilaminilo C₁-C₆, heteroarilamino, heteroarilalquiloxy y alquilsulfonilo, por ejemplo, alquilaminilcarbonilo, dialquilaminilo C₂-C₆, halo, monoalquilaminilo C₁-C₆, heteroarilamino y alquilsulfonilo, y donde R⁶ comprende opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales, En realizaciones adicionales, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:

5

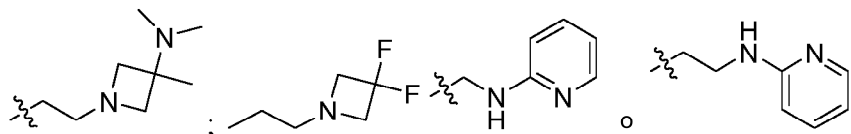


10 Por ejemplo, una de las siguientes estructuras:

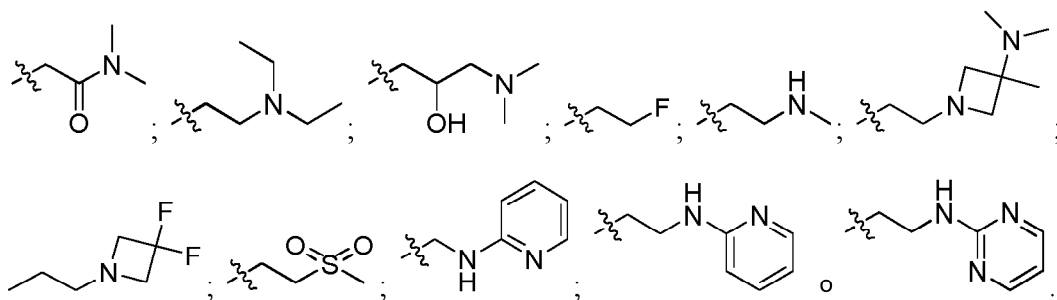


15

En algunas realizaciones, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:



20 En algunas realizaciones, R⁶ tiene una de las estructuras siguientes:



25

En aún más realizaciones, R⁶ es alquilo, por ejemplo alquilo C₁-C₆, sustituido con al menos un hidroxilo y X es -O-.

En otras realizaciones, R⁶ es alquilo, por ejemplo alquilo C₁-C₆, sustituido con al menos un hidroxilo y R¹ es heteroarilo. En otras realizaciones, R⁶ es alquilo, por ejemplo alquilo C₁-C₆, sustituido con al menos un hidroxilo y R¹ es arilo o heteroarilo.

30

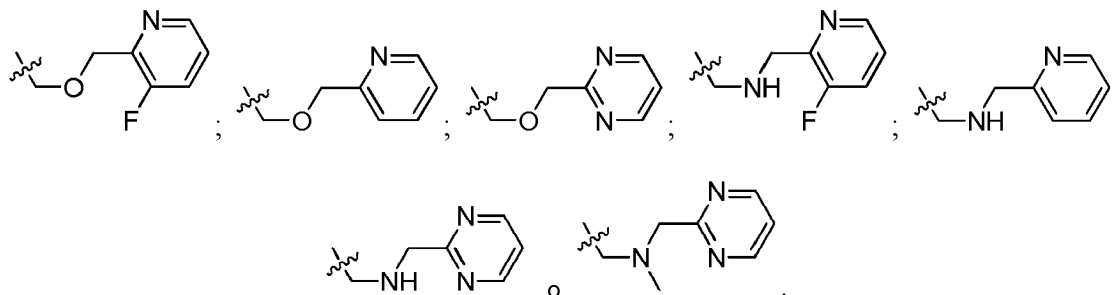
En realizaciones aún diferentes, R⁶ es alquilo C₂-C₆ sustituido, X es un enlace y n es 0. En algunas de estas realizaciones, R⁶ está sustituido con dialquilaminilo.

35 En algunas realizaciones, R⁶ es ciano. En otras realizaciones, R⁶ es amino. Aún en otras realizaciones, R⁶ es perhalometilo, tal como -CF₃.

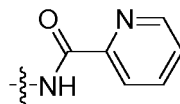
En aún más realizaciones, X es un enlace, n es un número entero de 1 a 3 y R⁶ es heteroarilalquiloxy o

heteroarilalquiloaminilo. Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones, n es 1. En otras realizaciones, R⁶ es piridinilalquilo, piridinilalquilaminilo, pirimidinilalquilo o pirimidinilalquilaminilo. En otras realizaciones más

específicas $\begin{array}{c} R^{5a} \\ | \\ -\text{X}-(C)_nR^6 \\ | \\ R^{5b} \end{array}$ tiene una de las siguientes estructuras:



Aún en otras realizaciones, X es NR⁷ y n es 1, donde R^{5a} y R^{5b} se unen para formar oxo. En más de estas realizaciones, R⁶ es heteroarilo, por ejemplo piridinilo. En realizaciones más específicas, -X(CR^{5a}R^{5b})_nR⁶ tiene la siguiente estructura:

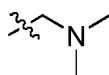


En algunas realizaciones de lo anterior, X es un enlace. En otras realizaciones, X es -O-. En diferentes realizaciones, X es -NR⁷-. En algunas otras realizaciones diferentes, X es -S-. En otras realizaciones diferentes, X es un enlace, n es 1 y R^{5a} y R^{5b} se unen para formar oxo.

En algunas de las realizaciones anteriores, R⁸ es H. En otras de estas realizaciones, R⁸ es hidroxilalquilo, por ejemplo en algunas realizaciones el hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.

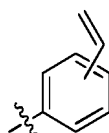
En algunas de cualquiera de las realizaciones anteriores, al menos uno de R⁹ o R¹⁰ es H. Por ejemplo, en algunas realizaciones cada uno de R⁹ y R¹⁰ es H.

En otras de las realizaciones anteriores, R¹⁰ es alquilaminilalquilo. En algunas de estas realizaciones, R¹⁰ tiene la estructura siguiente:



En otras realizaciones, R¹⁰ es hidroxilalquilo, tal como 2-hidroxilalquilo.

En algunas otras realizaciones diferentes de las realizaciones anteriores, R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico. Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones el anillo carbocíclico es un anillo ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo. En otras realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo ciclopenteno o ciclohexeno. En otras realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo fenilo, por ejemplo un anillo fenilo que tiene la estructura siguiente:



En algunas de cualquiera de las realizaciones anteriores, L¹ es un enlace. En otras realizaciones, L¹ es NR⁷. Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones, R⁷ es alquilo C₁-C₆. En otras realizaciones, L¹ es NH

En algunas de las realizaciones anteriores, L² es un enlace. En otras de las realizaciones anteriores, L² es alquileo. En algunas realizaciones, el alquileo está sustituido. En otras realizaciones el alquileo está sin sustituir. Por ejemplo, en algunas realizaciones L² es CH₂ o CH₂CH₂.

En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición,

independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

5 En otras de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, hidroxilalquilo, ciano o aminilcarbonilo y R^{3b} y R^{4b} son H.

En otras realizaciones determinadas, R^{3a} y R^{4a} son H y R^{3b} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, al menos uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} es H. En algunas realizaciones, cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son H.

En algunas realizaciones, R^{3a} es -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son H.

15 En otras de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada aparición, independientemente H o alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{3a}, R^{4a}, R^{3b} y R^{4b} es independientemente alquilo C₁-C₆, tal como metilo. En algunas realizaciones, una aparición de R^{3a} es alquilo C₁-C₆, tal como metilo, y el restante R^{3a} y cada R^{4a} es H. En algunas otras realizaciones, dos apariciones de R^{3a} son alquilo C₁-C₆, tal como metilo, y el restante R^{3a} y cada R^{4a} es H. En algunas otras realizaciones, una aparición de R^{3a} y una aparición de R^{4a} es independientemente alquilo C₁-C₆, tal como metilo, y el restante R^{3a} y R^{4a} son cada uno H.

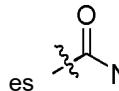
En otras realizaciones, R^{4a} es -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3a}, R^{3b} y R^{4b} son H.

25 En otras realizaciones, R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

30 En aún más realizaciones, R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En otras realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico. En otras realizaciones, R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

35 Aún en otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el aminilcarbonilo



es *C(=O)N. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es ciano. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es -OH. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es hidroxilalquilo, por ejemplo hidroxilmetilo.

40 En algunas realizaciones de cualquiera de los anteriores compuestos (por ejemplo, los compuestos de estructuras (I'a), (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e)), R¹ es arilo o heteroarilo y R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre H y halo, por ejemplo en algunas otras realizaciones, R¹ es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente entre halo, tal como cloro y flúor, y R^{2c} es H. En algunas realizaciones, R¹ es arilo o heteroarilo, R^{2a} es cloro, R^{2b} es flúor y R^{2c} es H. En otras realizaciones, R¹ es arilo o heteroarilo, uno de R^{2a} o R^{2b} es halo, tal como cloro o flúor, y el otro uno de R^{2a} o R^{2b} es H.

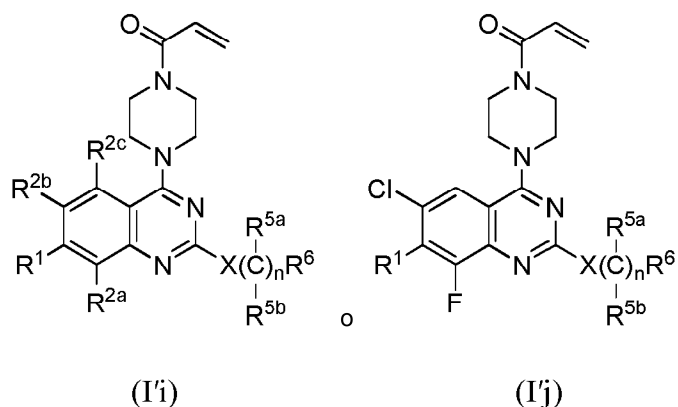
45 En algunas realizaciones de cualquiera de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, haloalquilo C₁-C₆ es CF₃ (por ejemplo, cuando uno o más de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} son haloalquilo C₁-C₆).

50 En algunas realizaciones m¹ es 1. En otras realizaciones m¹ es 2. En aún más realizaciones, m¹ es 3. En diferentes realizaciones, m² es 1. En algunas otras realizaciones, m² es 2. En aún otras realizaciones más, m² es 3.

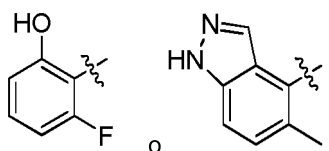
En algunas otras realizaciones particulares de cualquiera de los compuestos anteriores, m¹ es 1 y m² es 1. En otras realizaciones, m¹ es 1 y m² es 2. En otras realizaciones más m¹ es 2 y m² es 2. En más realizaciones, m¹ es 1 y m² es 3.

55 En cualquiera de las realizaciones anteriores, cada uno de G¹ y G² se selecciona independientemente entre N y CH. En algunas realizaciones, al menos uno de G¹ o G² es N. En algunas realizaciones, cada uno de G¹ y G² es N. En algunas realizaciones, cada uno de G¹ y G² es N y m¹ y m² son cada uno 2. En algunas otras realizaciones, al menos uno de G¹ o G² es CH. En otras realizaciones, cada uno de G¹ y G² es CH.

60 Por ejemplo, en otras realizaciones los compuestos tienen una de las siguientes estructuras (I'i) o (I'j):



donde R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , X y n son como se definen de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones. En algunas realizaciones más específicas de compuestos (I'i) o (I'j), R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



Algunas realizaciones de los compuestos incluyen más de un estereoisómero. Otras realizaciones están dirigidas a un solo estereoisómero. En algunas realizaciones, los compuestos son racémicos (por ejemplo, una mezcla de atropisómeros), mientras que en otras realizaciones los compuestos son sustancialmente un solo isómero, por ejemplo, un atropisómero sustancialmente purificado.

En diversas realizaciones diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras que se exponen en la Tabla 1 a continuación. Cada uno de los compuestos en la tabla 1 se preparó y se analizó por espectrometría de masas y/o RMN 1H . Los datos experimentales de espectrometría de masas se incluyen en la Tabla 1. Los procedimientos sintéticos a modo de ejemplo se describen con más detalle a continuación en los ejemplos. Los métodos generales mediante los cuales se pueden preparar los compuestos se proporcionan a continuación y se indican en la Tabla 1.

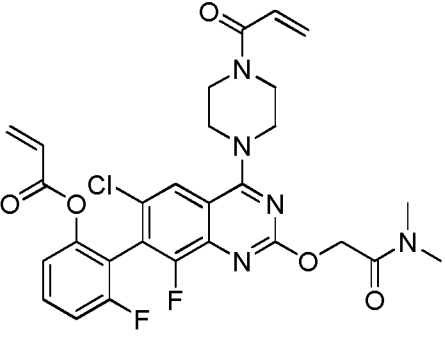
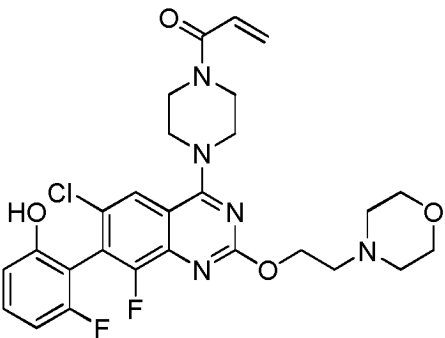
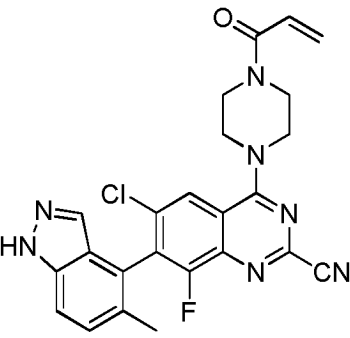
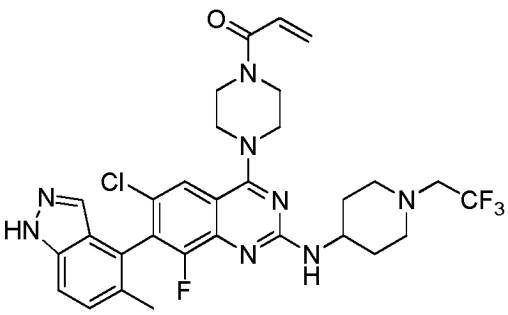
Tabla 1
Compuestos representativos de estructura (I)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-1		1-(2-(4-(4-acríloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-2-iloxi)etil) pirrolidin-2-ona	A	578,1
I-2		(E)-1-(2-(6-cloro-4-(4-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-2-iloxi)etil) pirrolidin-2-ona	A	635,3
I-3		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	543,2
I-4		2-(4-(4-acríloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)-N,N-dimetilacetamida	A	552,2

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-5		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxiethylamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	510,3
I-6		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il) etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	575,2
I-7		1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-1-il) etoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	D	561,2
I-8		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-iloxi)-N,N-dimetilacetamida	A	532,1

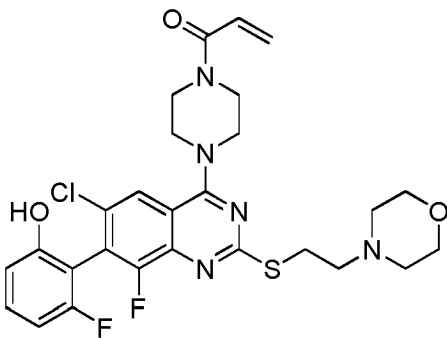
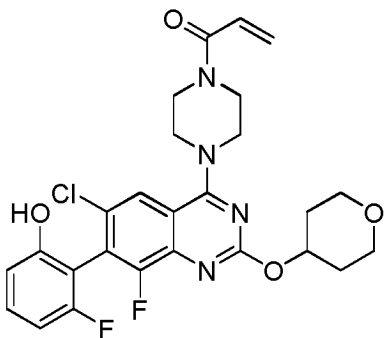
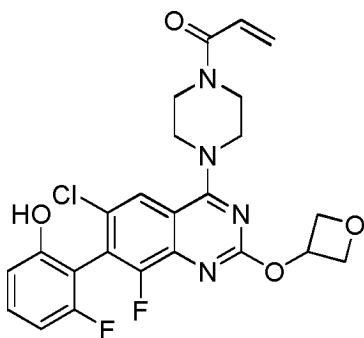
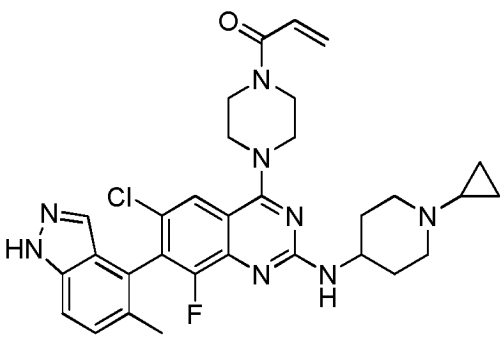
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-9		2-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloro-2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenilo acrilato	A	586,1
I-10		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	560,2
I-11		4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-carbonitrilo	G	476,2
I-12		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	631,3

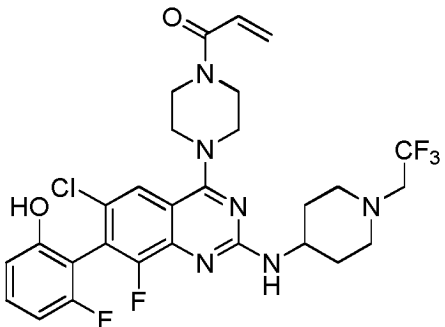
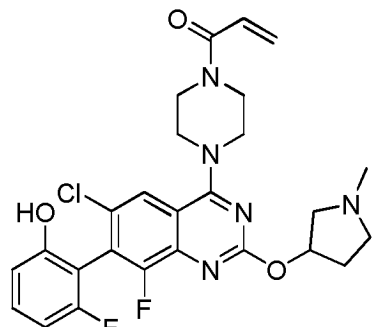
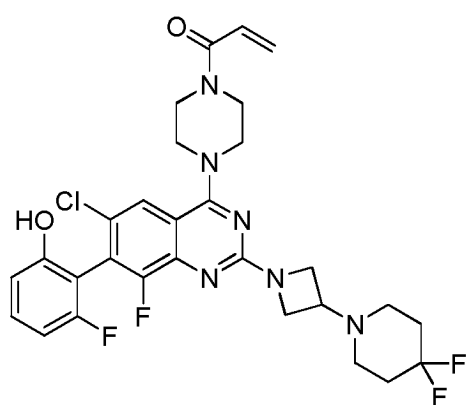
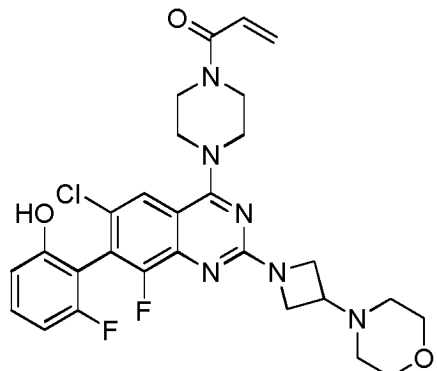
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-13		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	551,3
I-14		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	592,3
I-15		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il) metoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	565,4
I-16		1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona	A	558,2

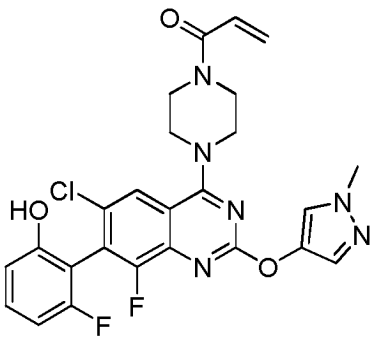
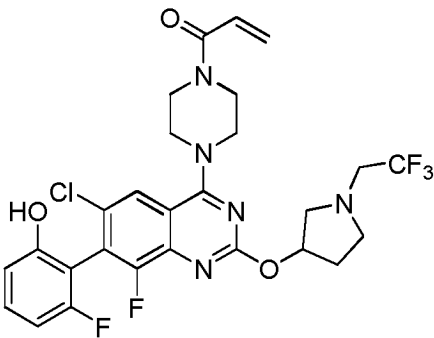
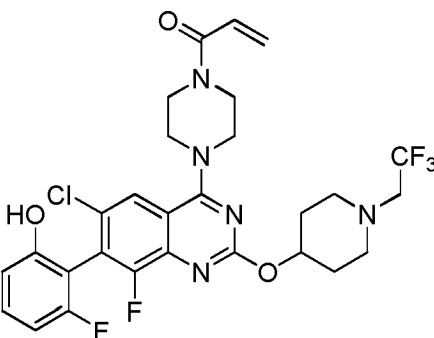
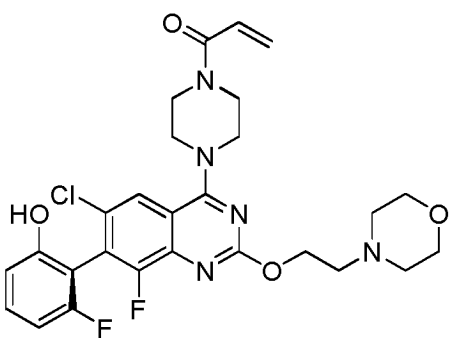
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-17		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetiltio) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	576,2
I-18		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	531,3
I-19		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(oxetan-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	503,2
I-20		1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	589,3

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-21		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	611,3
I-22		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-metilpirrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	530,2
I-23		1-(4-(6-cloro-2-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	605,2
I-24		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(3-morfolinoazetidin-1-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	571,3

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-25		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	527,2
I-26		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	598,3
I-27		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	612,4
I-28		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	560,2

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-29		(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	560,2
I-30		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	580,3
I-31		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	580,3
I-32		(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	580,3

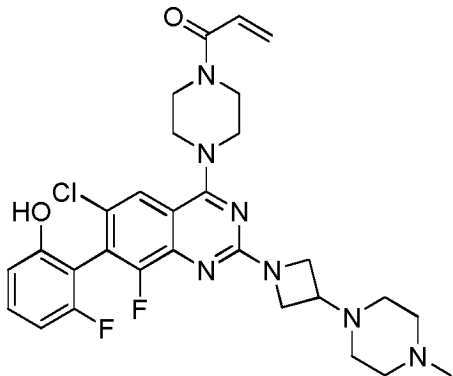
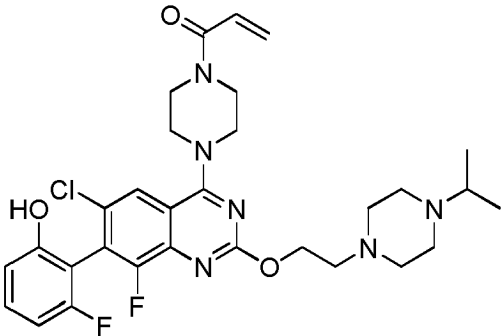
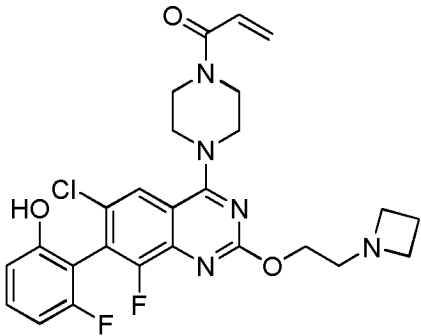
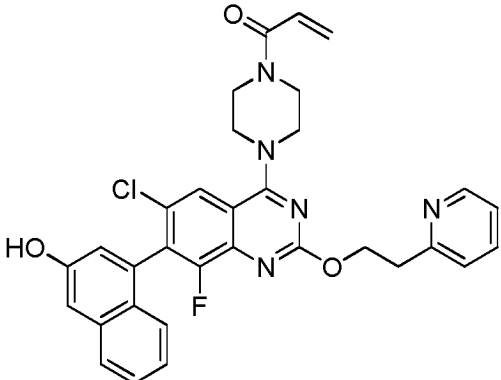
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-33		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	574,2
I-34		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	E	523,3
I-35		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxyfenil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-il)metoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	626,3
I-36		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxyfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	566,3

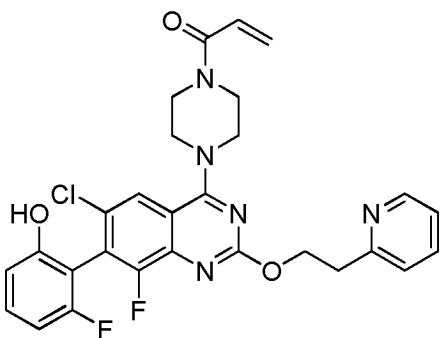
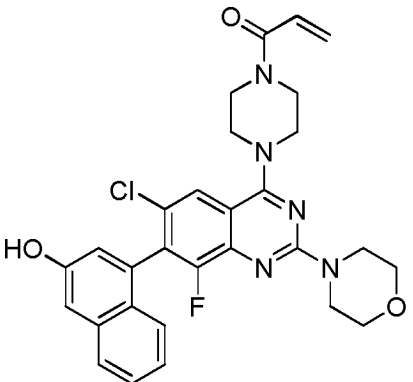
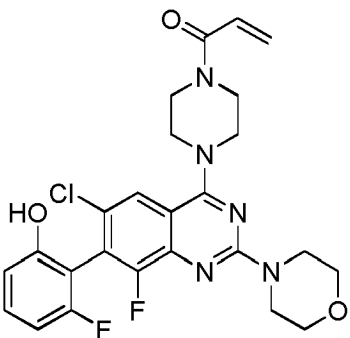
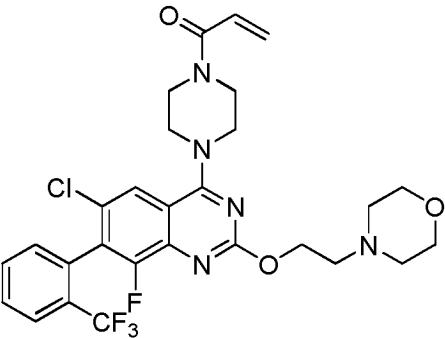
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-37		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-isopropilfenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	568,3
I-38		1-(4-(6-cloro-2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	594,2
I-39		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	574,3
I-40		1-(4-(6-cloro-2-(2-(2-fluoro-6-hidroxifenil)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	546,3

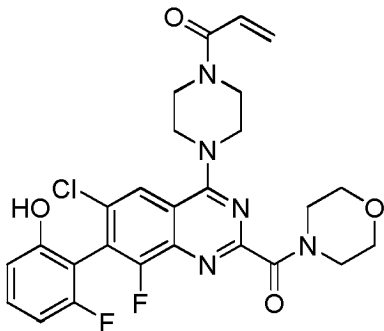
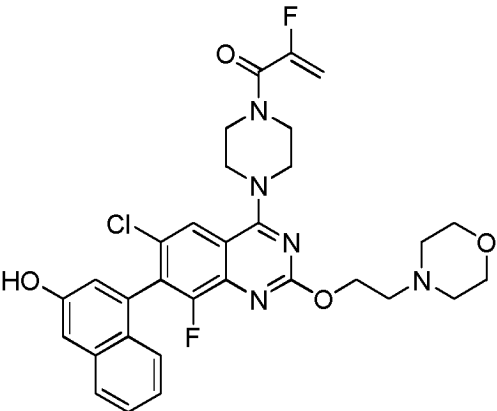
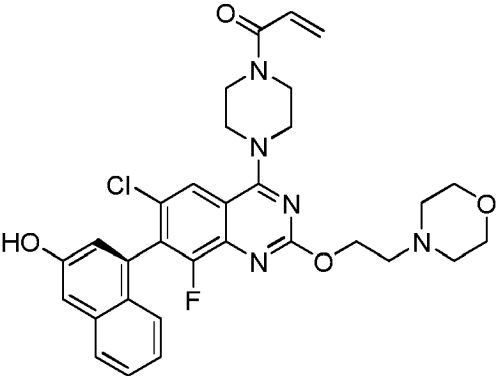
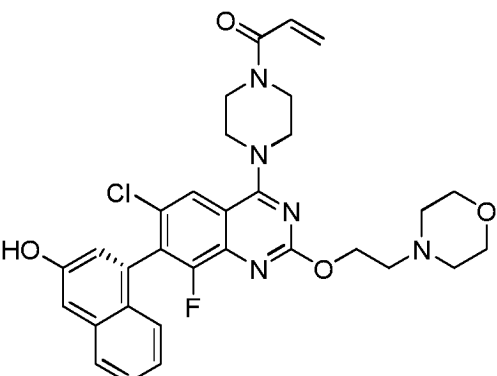
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-41		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il) azetidin-1-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	584,3
I-42		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(4-isopropil piperazin-1-il) etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	601,3
I-43		1-(4-(2-(2-(azetidin-1-il) etoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	530,3
I-44		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	585,2

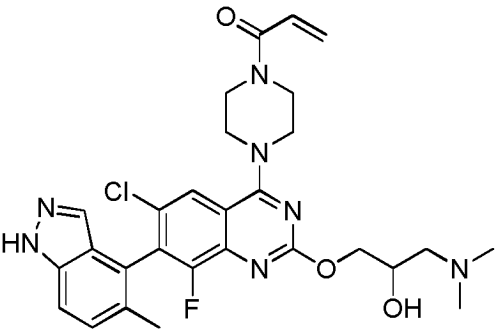
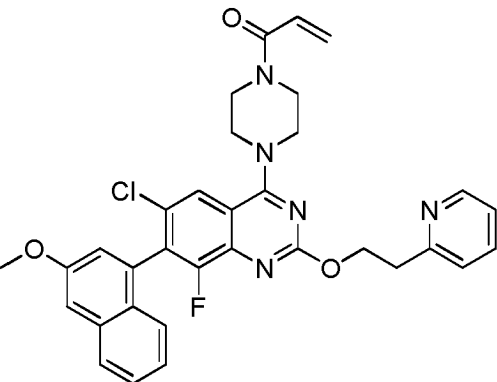
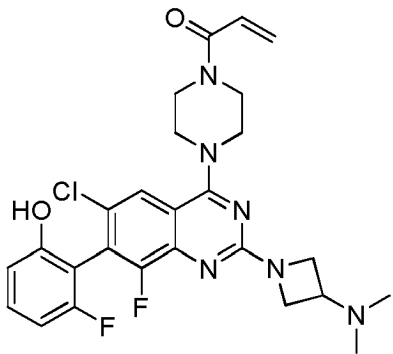
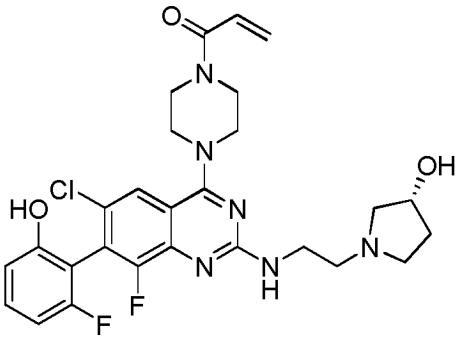
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-45		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	553,2
I-46		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-morfolinoquinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	548,2
I-47		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-morfolinoquinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	516,1
I-48		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)-7-(2-(trifluorometil)fenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	594,3

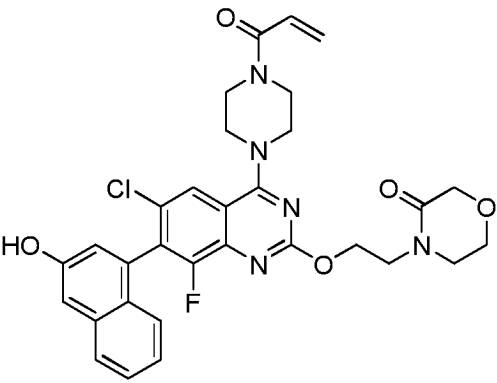
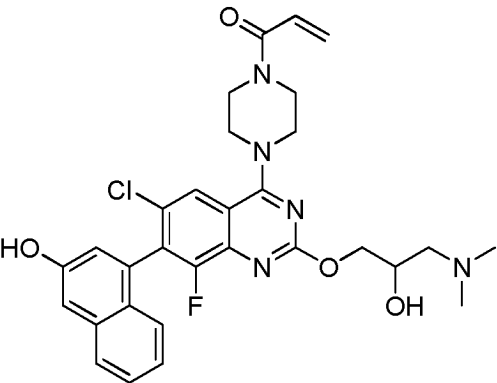
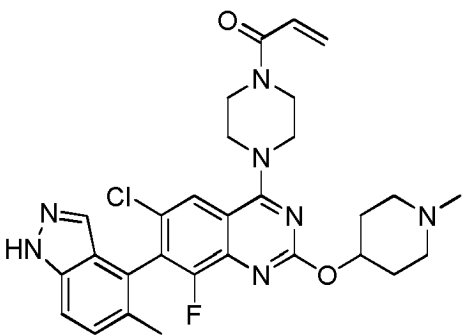
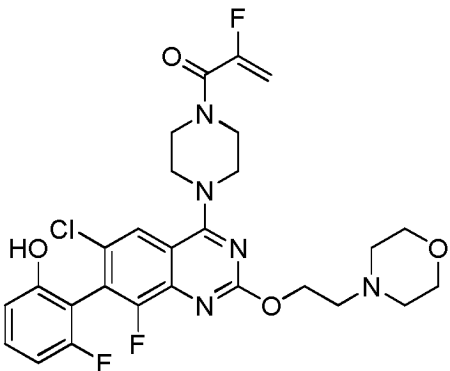
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-49		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-carbonil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	F	544,3
I-50		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona	A	610,3
I-51		(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	592,3
I-52		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	592,3

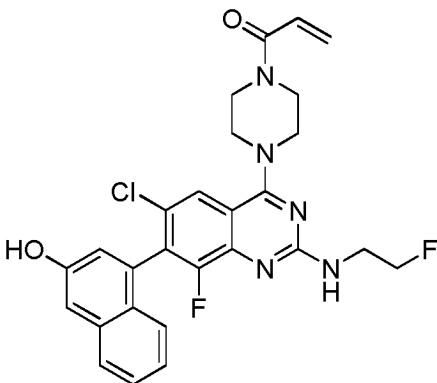
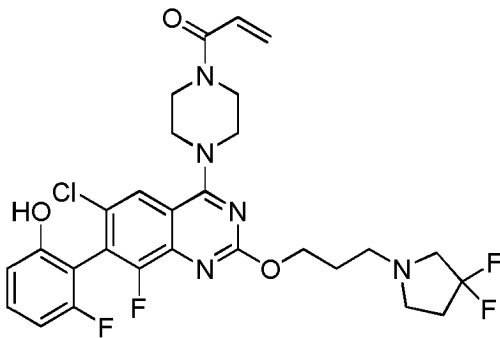
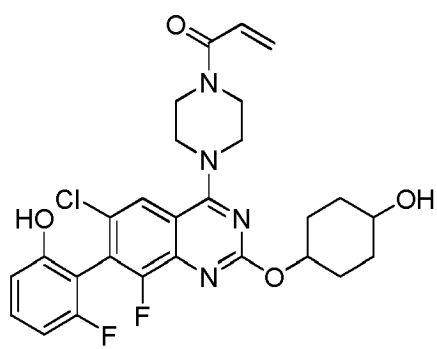
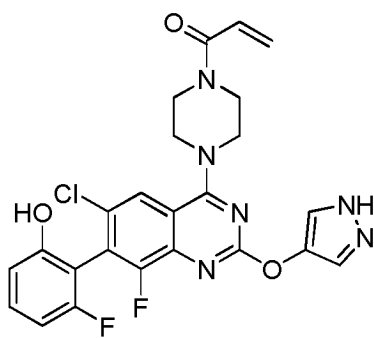
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-53		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	569,2
I-54		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-metoxinaftalen-1-il)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	599,2
I-55		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	529,2
I-56		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	560,2

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-57		4-(2-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il) quinazolin-2-iloxi)etil) morfolin-3-ona	C	605,3*
I-58		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)-2-hidroxi-propoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	581,2
I-59		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	564,3
I-60		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-(2-morfolino-etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona	A	578,4

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-61		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-fluoroetilamino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	524,3
I-62		1-(4-(6-cloro-2-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) propoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	594,3
I-63		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(4-hidroxiciclohexiloxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	545,2
I-64		1-(4-(2-(1H-pirazol-4-iloxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	513,2

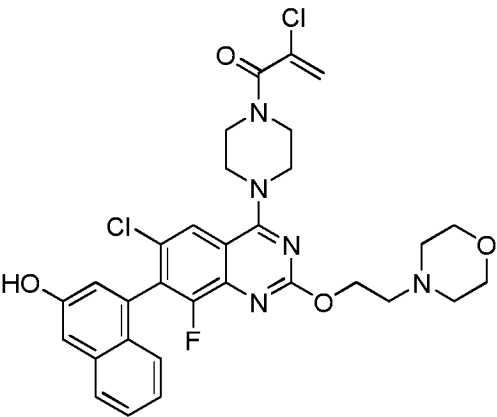
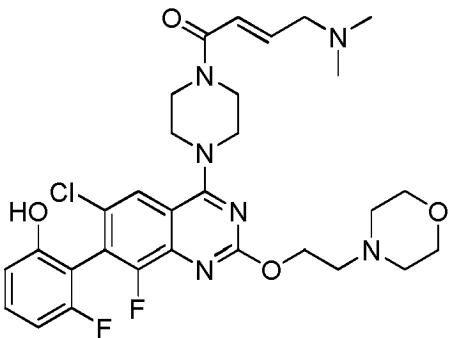
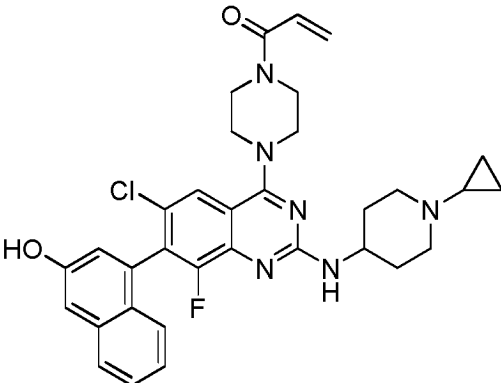
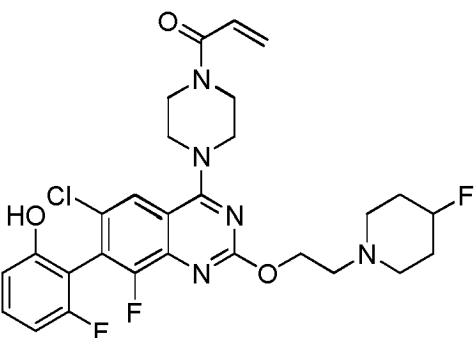
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-65		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	A	649,4
I-66		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(tetrahydro-2H-dioxotipiran-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	578,2
I-67		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-dioxotiomorfolino etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	608,3
I-68		4-(4-acrililpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-carbonitrilo	G	456,2

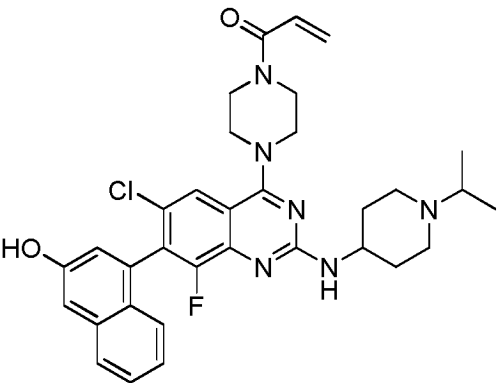
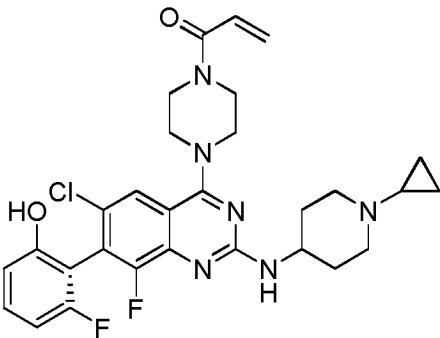
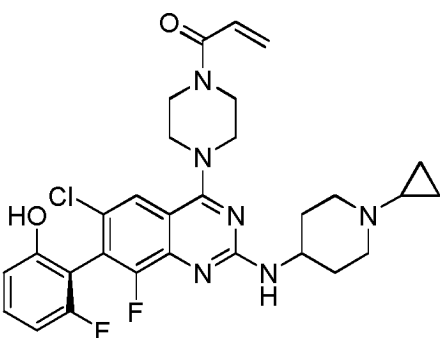
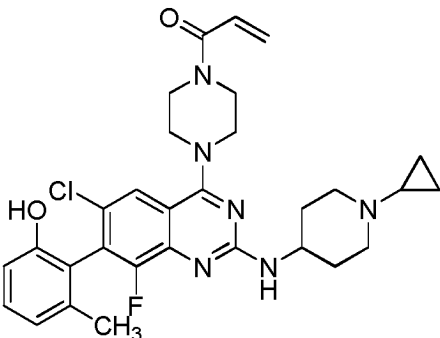
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-69		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxicinaftalen-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	562,3
I-70		1-(4-(2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	571,3
I-71		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxicinaftalen-1-il)-2-(tetrahidrofurano-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	548,3
I-72		1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	569,3

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-73		2-cloro-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	626,2
I-74		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	A	617,3
I-75		1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	601,3
I-76		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	576,3

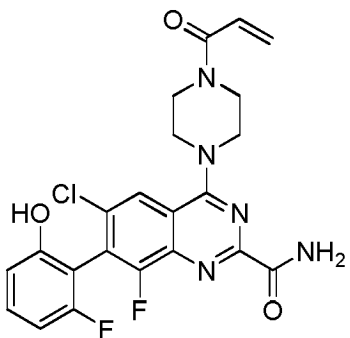
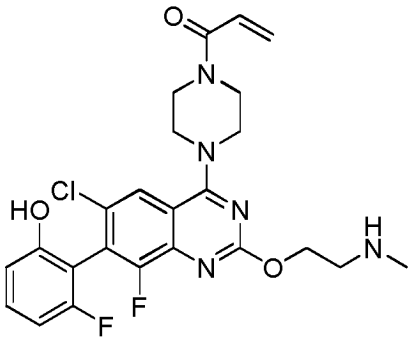
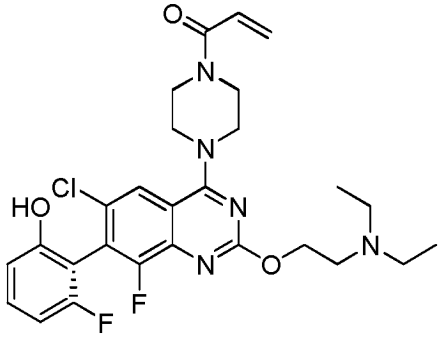
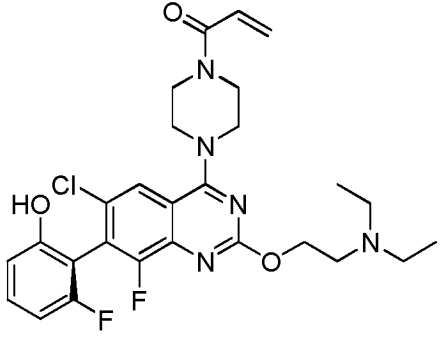
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-77		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	603,4
I-78		(S)-1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	569,3
I-79		(R)-1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	569,3
I-80		1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-hidroxi-6-metilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	565,3

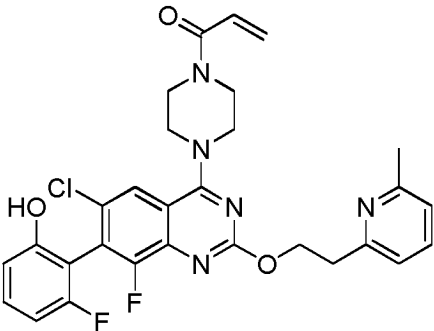
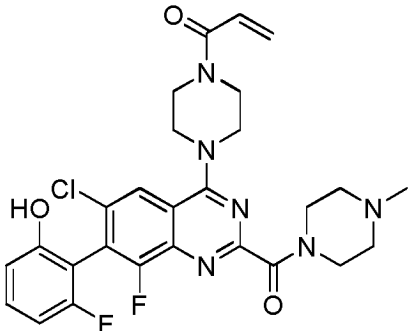
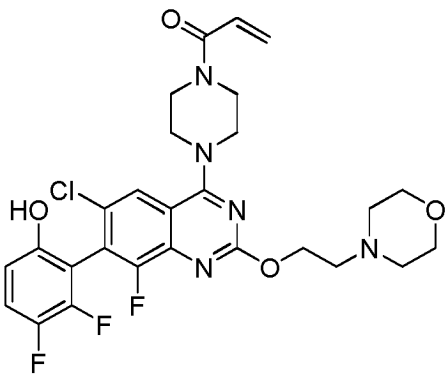
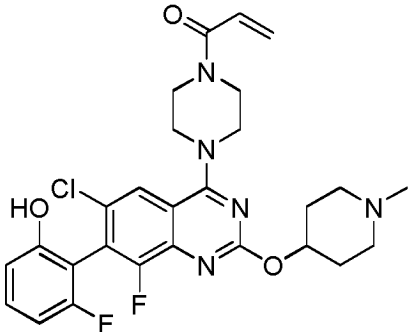
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-81		(S)-1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	589,4
I-82		(R)-1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	589,3
I-83		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propoxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	523,7
I-84		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	571,4

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-85		4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-carboxamida	G	474,3
I-86		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(metilamino)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	504,2
I-87		(S)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(diethylamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	546,4
I-88		(R)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(diethylamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	546,4

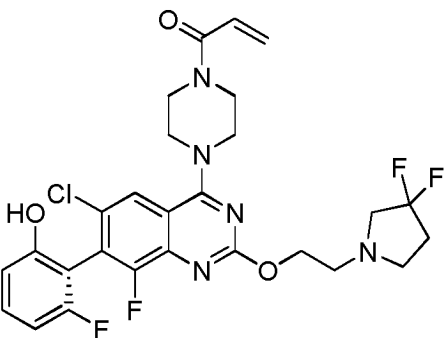
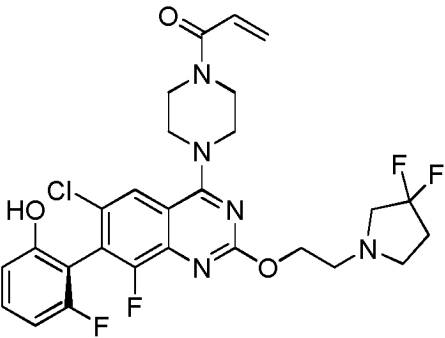
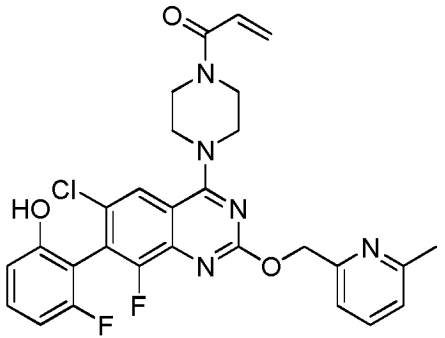
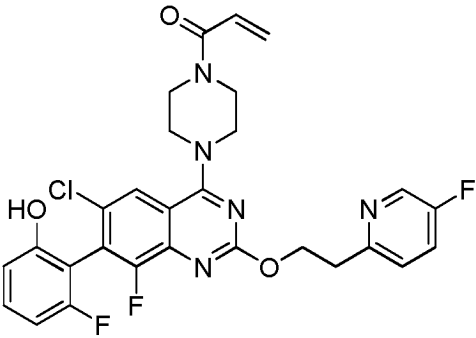
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-89		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(6-metilpiridin-2-il) etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	566,3
I-90		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	F	557,3
I-91		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	578,1
I-92		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	544,2

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-93		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	576,2
I-94		1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	570,2
I-95		(S)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	550,3
I-96		(R)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	550,3

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-97		(S)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	580,3
I-98		(R)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	580,3
I-99		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	552,3
I-100		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	570,3

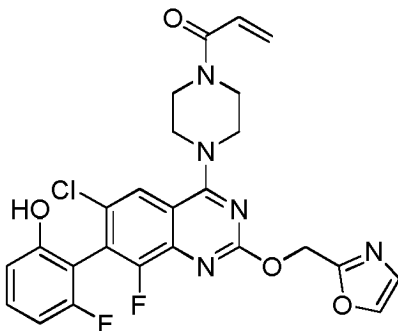
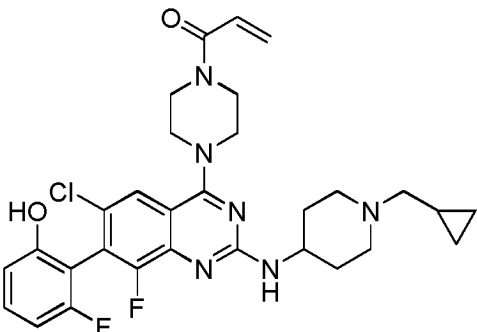
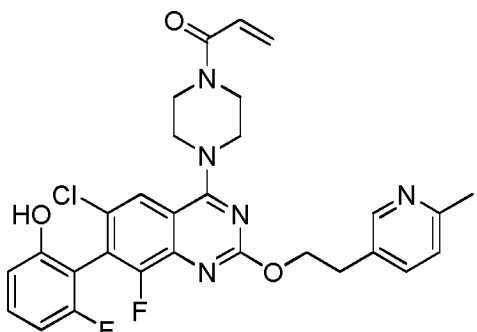
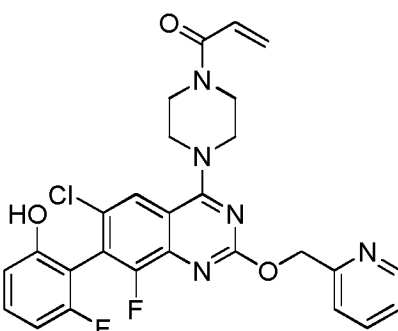
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-101		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((2-metilpirimidin-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	553,4
I-102		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	552,3
I-103		(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	552,3
I-104		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	552,4

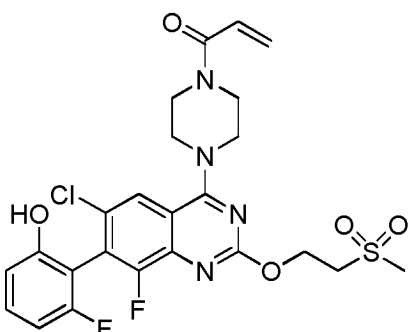
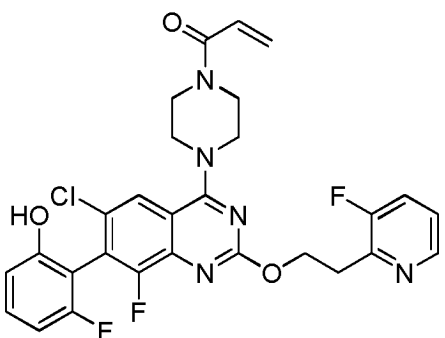
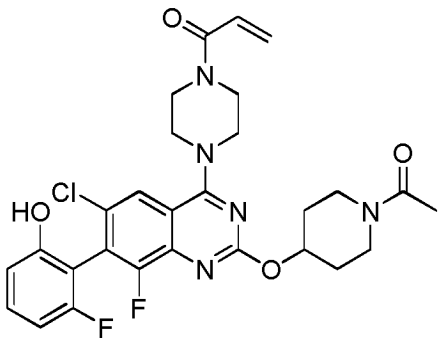
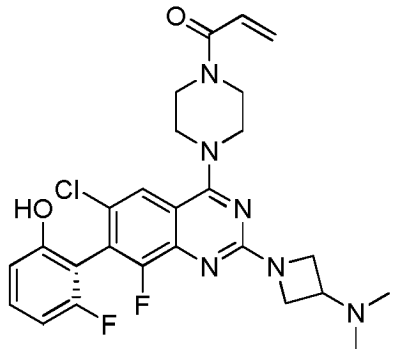
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-105		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(pirimidin-2-ilmetoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	539,3
I-106		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	561,3
I-107		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	598,4
I-108		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-hidroxiquinolin-8-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	593,4

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-109		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(oxazol-2-ilmetoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	528,2
I-110		1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	583,3
I-111		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(6-metilpiridin-3-il) etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	566,3
I-112		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(piridin-2-ilmetoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	538,3

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-113		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(metilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	552,2
I-114		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	570,3
I-115		1-(4-(2-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	572,2
I-116		(S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	529,2

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-117		(R)-1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxisfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	529,2
I-118		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxisfenil)-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	569,2
I-119		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxisfenil)-2-(piridazin-3-ilmetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	539,2
I-120		1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidín-3-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxisfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	569,3

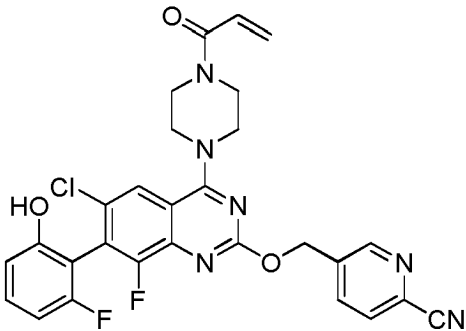
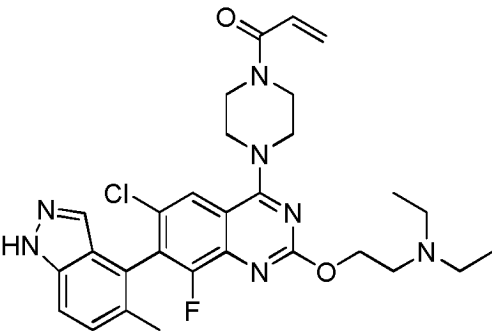
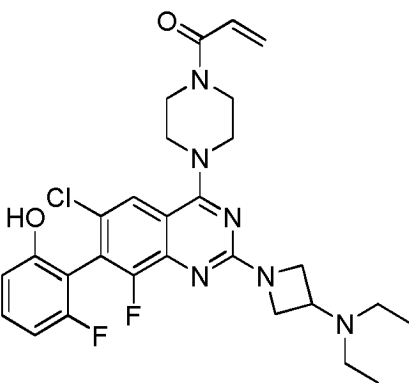
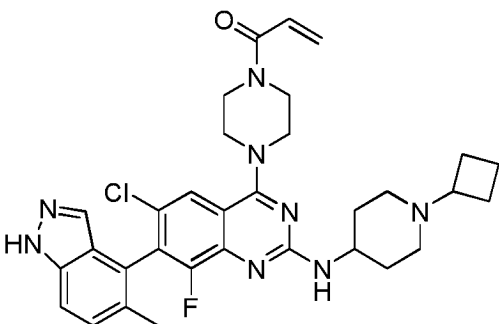
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-121		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-isopropilpiperidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	571,3
I-122		6-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-iloxi)metil)picolinonitrilo	A	563,2
I-123		1-(4-(6-cloro-2-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	609,2
I-124		1-(4-(6-cloro-2-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	589,2

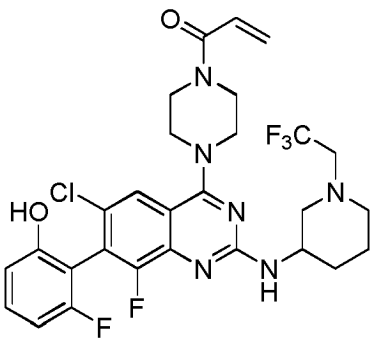
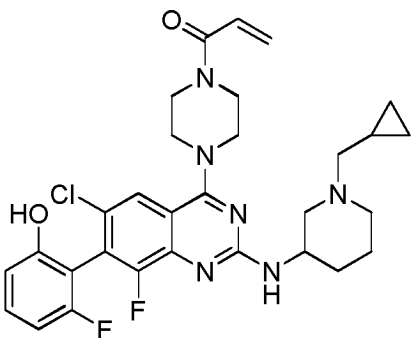
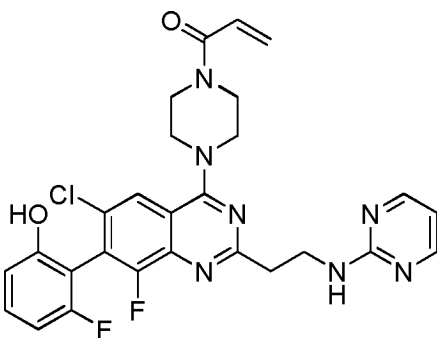
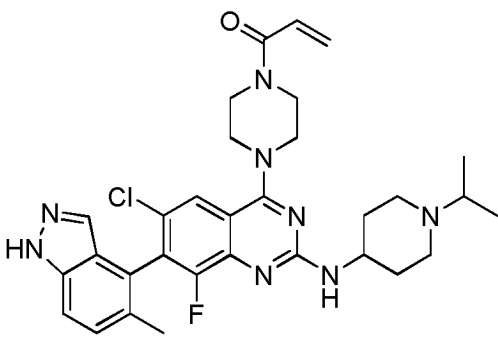
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-125		(S)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	566,6
I-126		(R)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	566,6
I-127		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(piridazin-4-ilmetoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	A	539,6
I-128		1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	603,4

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-129		5-((4-(4-acríloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-iloxi)metil)picolinonitrilo	A	563,3
I-130		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	566,20
I-131		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dietilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	557,4
I-132		1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclobutilpiperidín-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	603,4

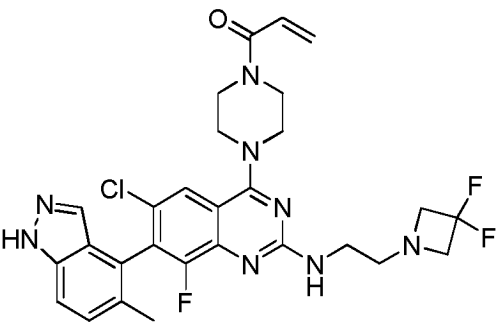
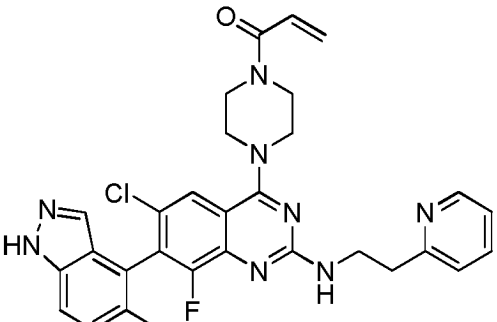
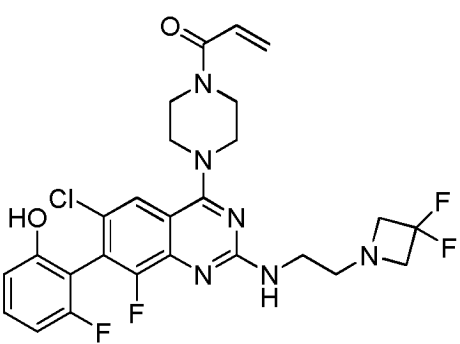
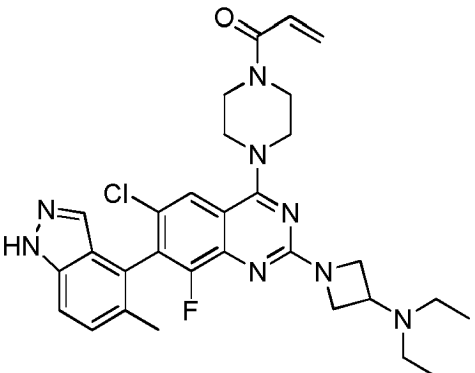
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-133		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-3-ilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	611,8
I-134		1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	583,4
I-135		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(pirimidin-2-ilamino) etil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	H	552,7
I-136		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	591,4

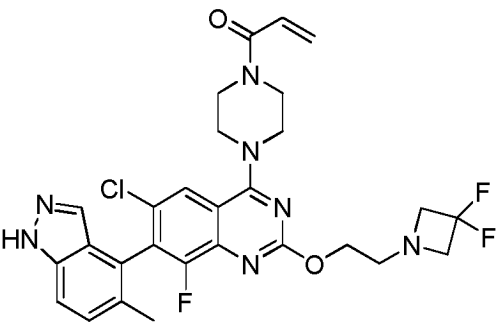
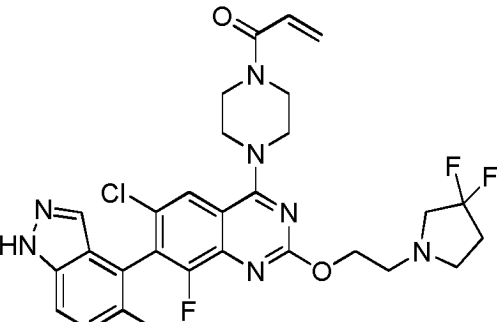
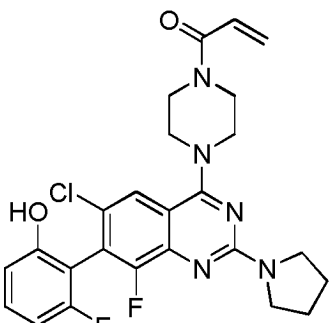
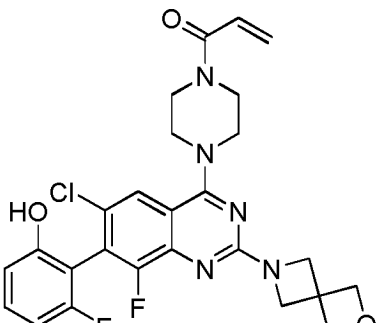
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-137		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	605,4
I-138		1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	590,2
I-139		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(pirimidin-2-il)etoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	574,2
I-140		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(pirimidin-2-il)etoxi) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	554,1

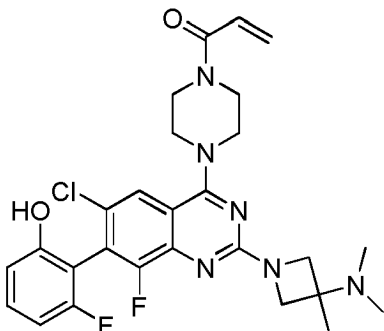
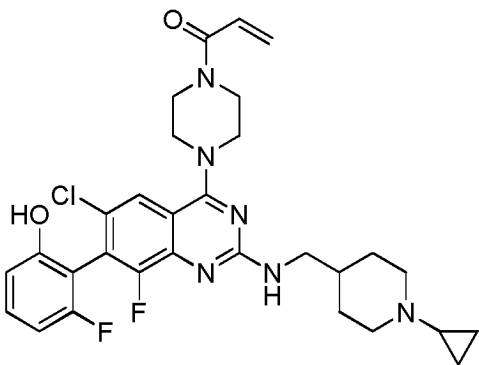
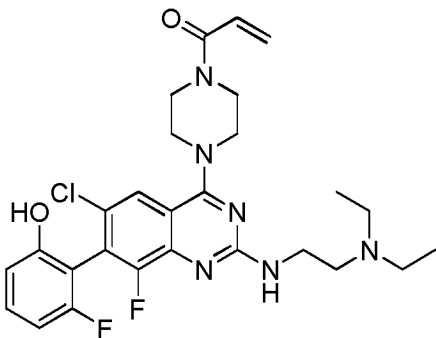
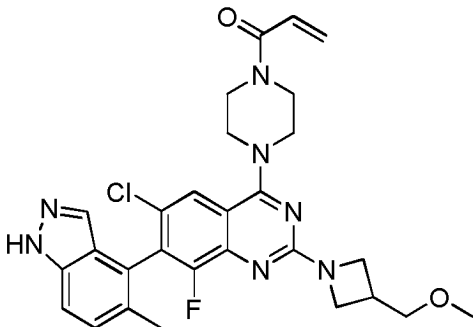
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-141		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il) etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	D	585,2
I-142		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(piridin-2-il)etilamino) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	D	571,2
I-143		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il) etilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	565,2
I-144		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dietilamino)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	577,2

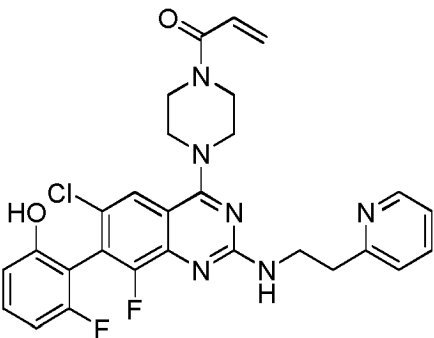
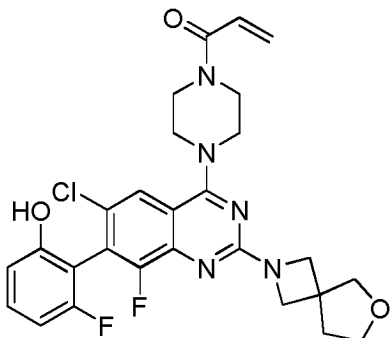
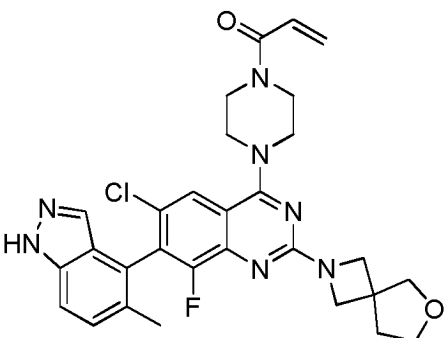
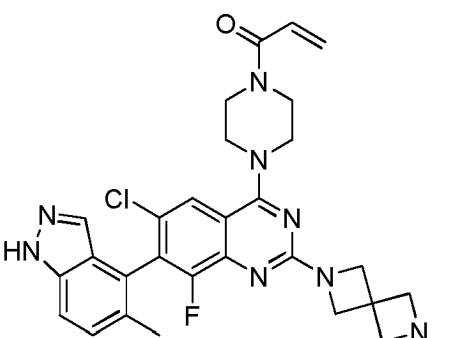
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-145		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	586,2
I-146		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	600,2
I-147		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	500,1
I-148		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	528,2

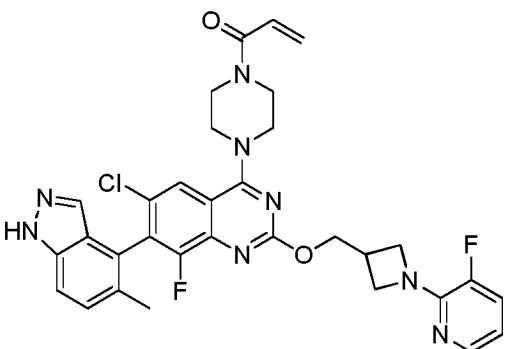
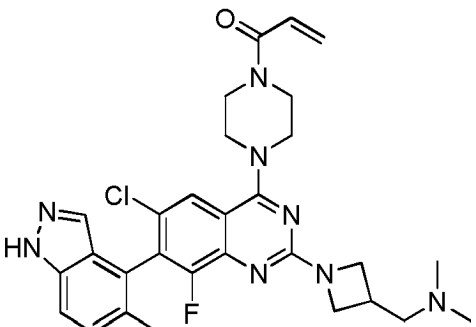
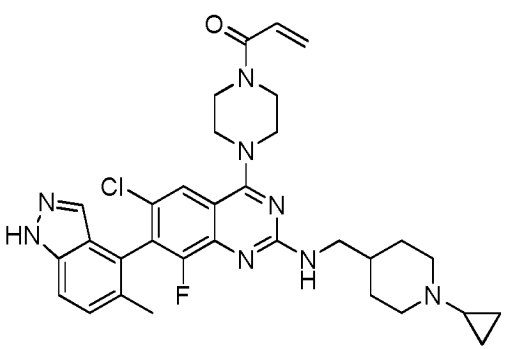
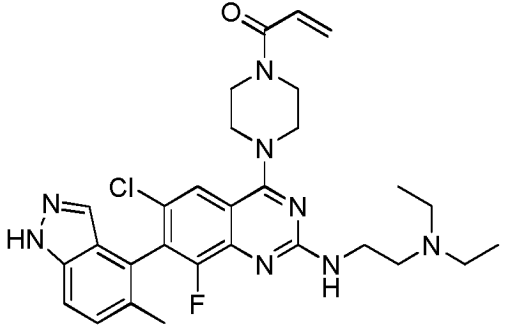
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-149		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)-3-metilazetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	543,2
I-150		1-(4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)metilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	583,4
I-151		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	545,4
I-152		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	551,2

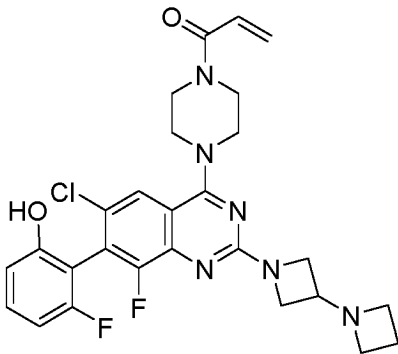
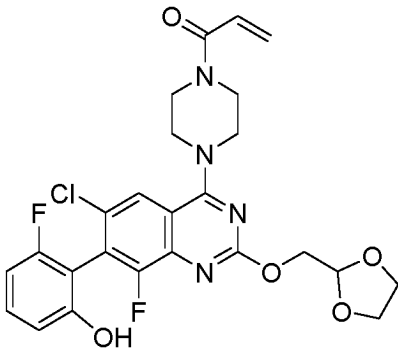
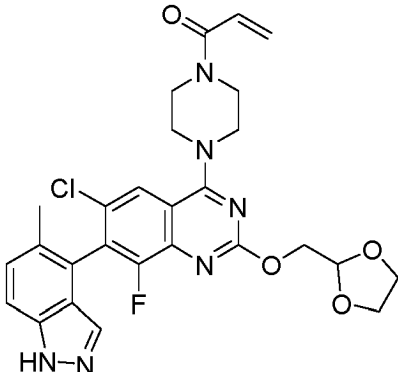
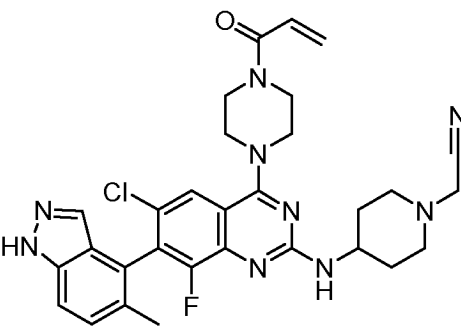
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-153		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	D	551,2
I-155		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	542,2
I-156		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	562,2
I-157		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	561,2

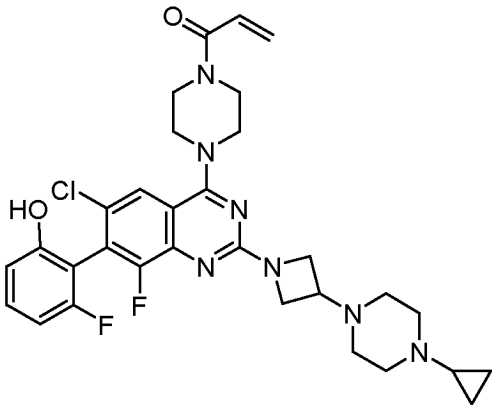
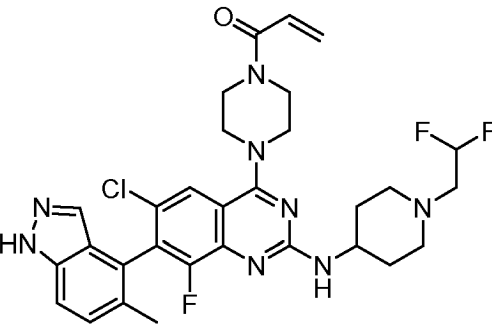
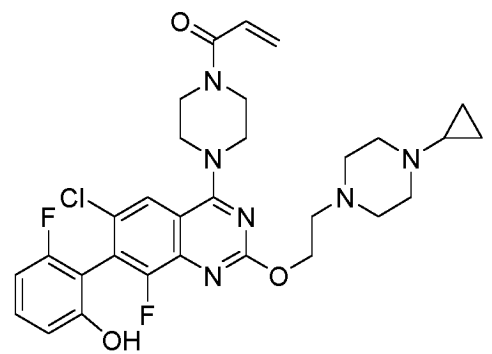
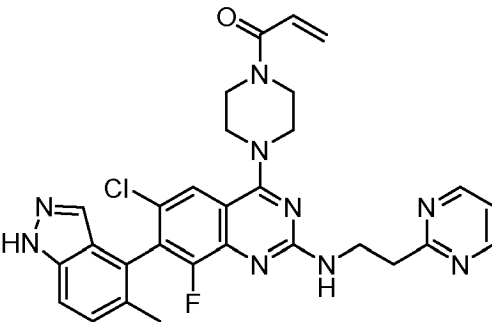
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-158		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-((1-(3-fluoropiridin-2-il) azetidin-3-il)metoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	C	632,2
I-159		1-(4-(6-cloro-2-(3-((dimetilamino)metil) azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	D	564,3
I-160		1-(4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il) metilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	603,3
I-161		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	585,3

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-162		1-(4-(2-([1,3'-biazetidin]-1'-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	J	541,30
I-163		1-(4-(2-((1,3-dioxolan-2-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	533,10
I-164		1-(4-(2-((1,3-dioxolan-2-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	553,15
I-165		2-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo	B	588,35

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-166		1-(4-(6-cloro-2-(3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il) azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	J	610,35
I-167		1-(4-(6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il) amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	613,35
I-168		1-(4-(6-cloro-2-(2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il) etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	K	599,30
I-169		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-((2-(pirimidin-2-il)etil) amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	572,2

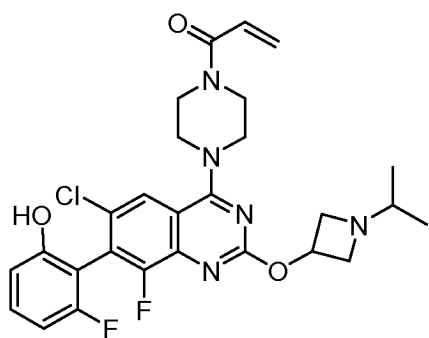
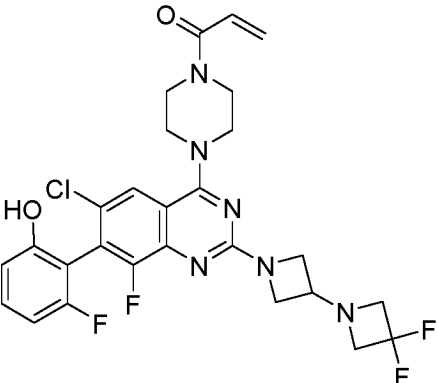
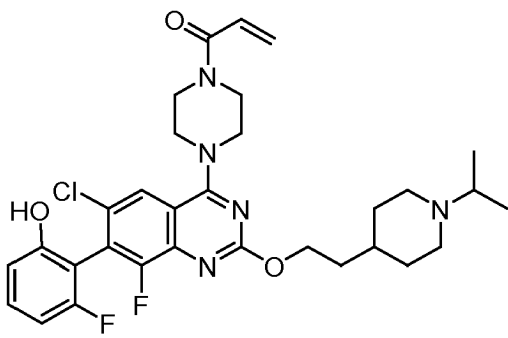
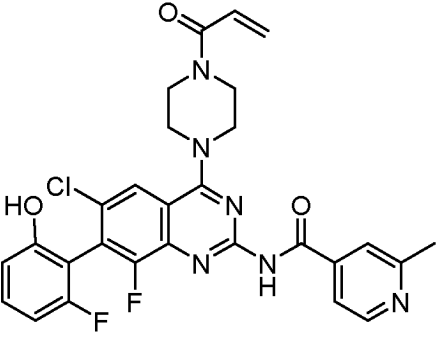
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-170		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-((1-(pirimidin-2-il)azetidín-3-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	614,2
I-171		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((2-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	552,1
I-172		1-(4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	K	584,25
I-173		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-((1-isopropilazetidín-3-il)amino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	563,35

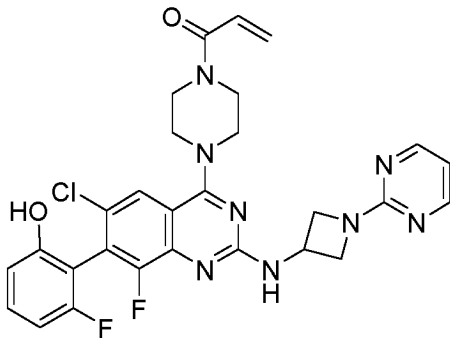
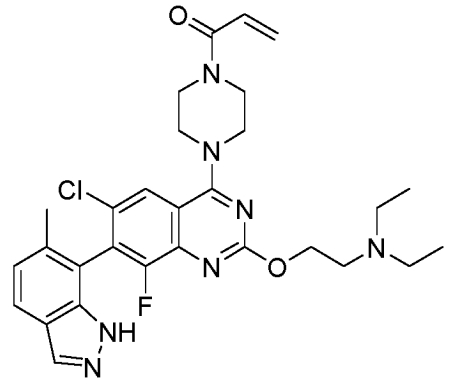
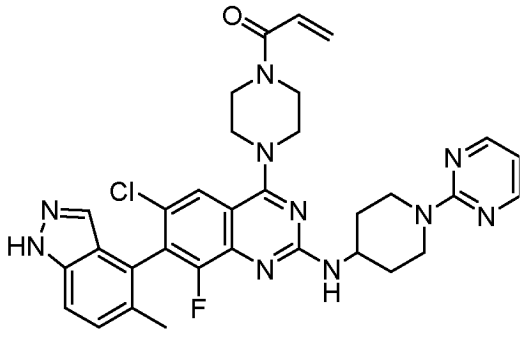
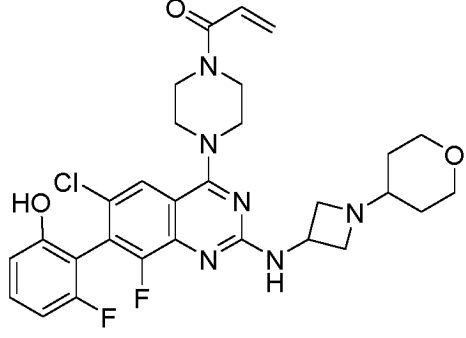
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-174		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-isopropilazetidin-3-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	J	543,30
I-175		1-(4-(2-amino-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	J	446,10
I-176		1-(4-(6-cloro-2-(3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	630,35
I-177		1-(4-(2-((1-(<i>terc</i> -butil)piperidin-4-il)amino)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	605,35

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-178		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-isopropilazetidín-3-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	K	544,25
I-179		1-(4-(6-cloro-2-(3,3-difluoro-[1,3'-biazetidín]-1'-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	J	577,20
I-180		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(1-isopropilpiperidín-4-il) etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	K	600,35
I-181		N-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)-2-metilisonicotinamida	???	565,10

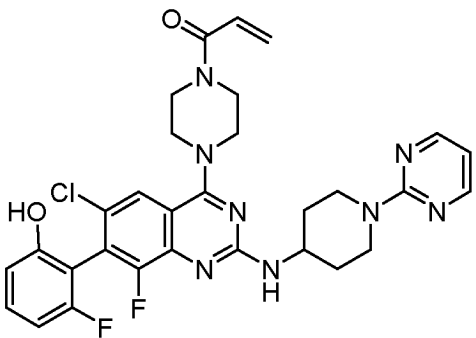
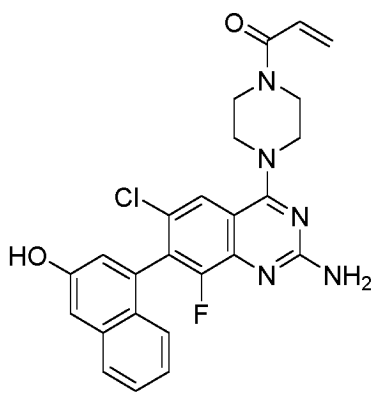
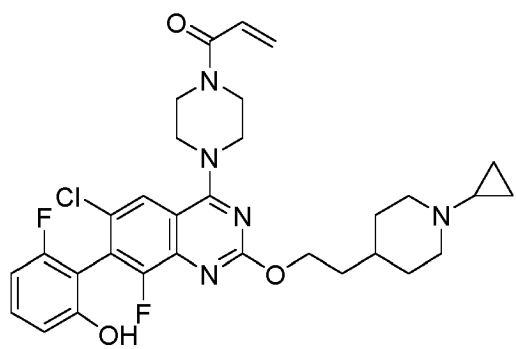
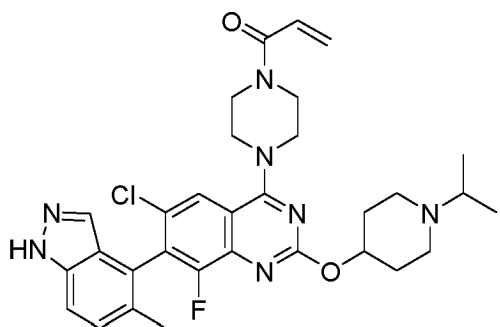
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-182		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-(pirimidin-2-il)azetidín-3-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	579,1
I-183		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	566,30
I-184		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	627,2
I-185		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	585,25

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-186		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azetidin-3-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	K	586,25
I-187		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-((1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	D	599,2
I-188		1-(4-(6-cloro-2-((8-ciclopropil-8-azabicyclo[3.2.1] octan-3-il)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	B	615,35
I-189		1-(4-(2-amino-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	466,15

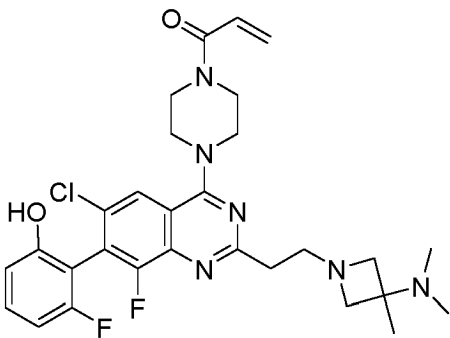
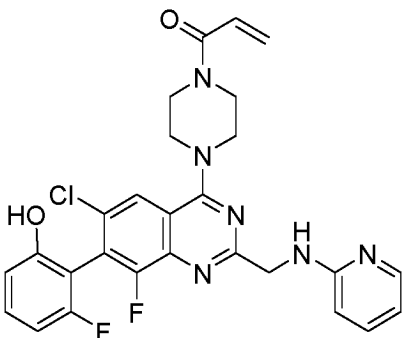
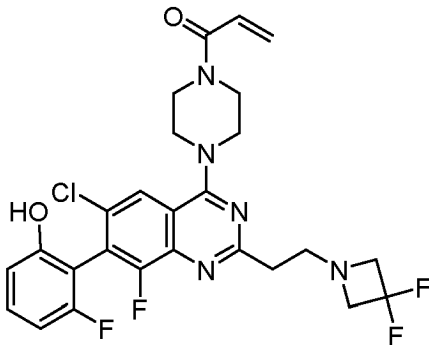
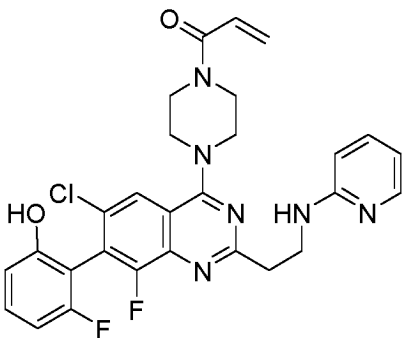
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-190		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	607,2
I-191		1-(4-(2-amino-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	478,25
I-192		1-(4-(6-cloro-2-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il) etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	K	598,30
I-193		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	592,2

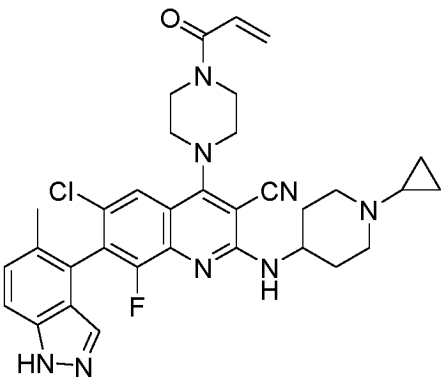
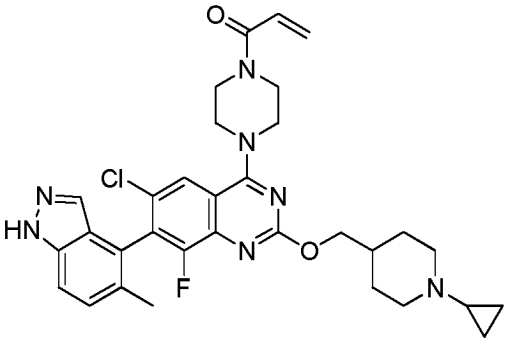
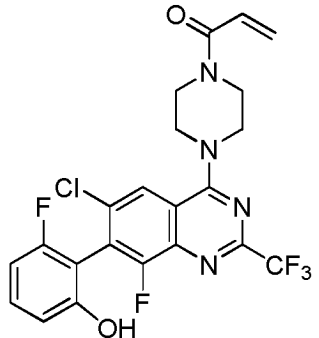
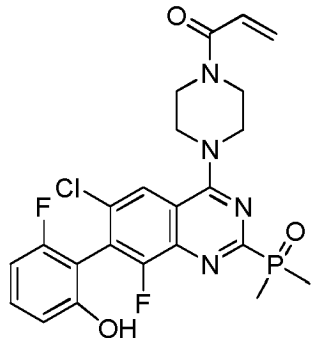
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-194		(S)-1-(4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi)-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	590,40
I-195		1-(4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi)-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	590,40
I-196		1-(4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il) amino)-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	B	589,45
I-197		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-2-(3-(dimetilamino) azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo	P	553,35

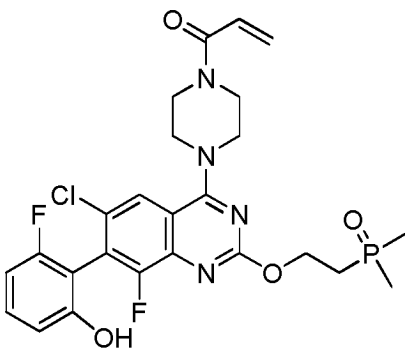
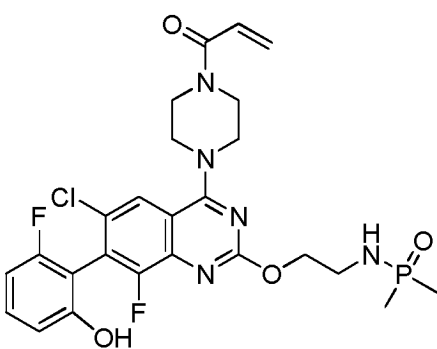
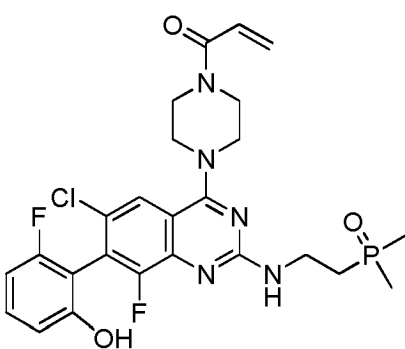
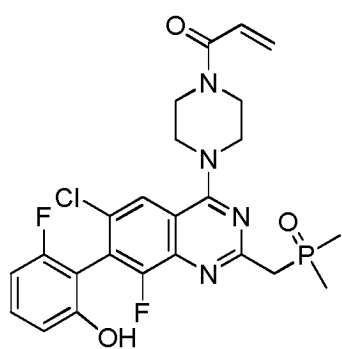
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-198		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3-(dimetilamino)-3-metilazetidín-1-il)etil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	E	571,2
I-199		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((piridin-2-ilamino)metil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	L	537,30
I-200		1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	E	550,15
I-201		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-ilamino)etil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	H	551,25

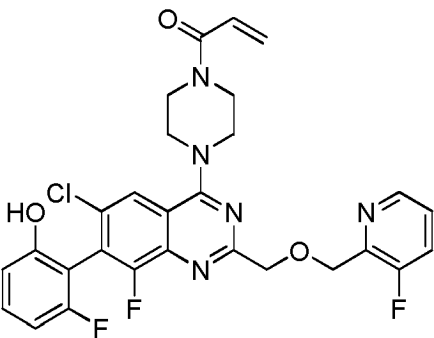
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-202		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il) amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinolin-3-carbonitrilo	P	613,4
I-203		1-(4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il) metoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	A	604,45
I-204		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	M	499,25
I-205		1-(4-(6-cloro-2-(dimetilfosforil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	N	507,15

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-206		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilfosforil) etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	K	551,15
I-207		amida N-(2-(4-(4-acriloil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi)fenil)quinazolin-2-il)etil)-P,P-dimetilfosfinica	K	566,3
I-208		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilfosforil) etilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	J	550,25
I-209		1-(4-(6-cloro-2-((dimetilfosforil) metil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	O	521,20

(continuación)

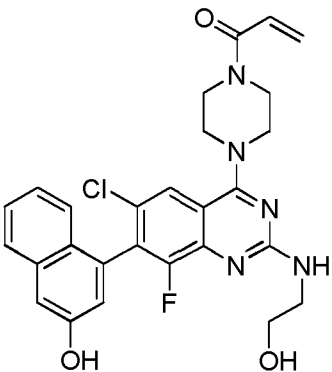
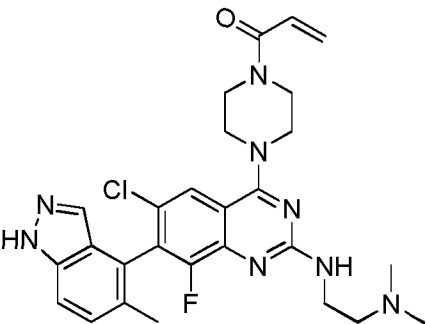
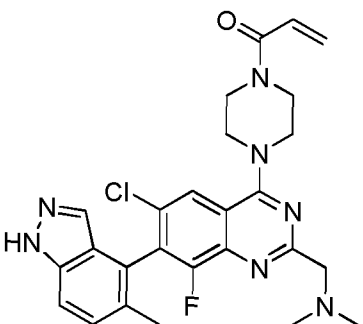
N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
I-210		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)metil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Q	569,6

* [M-H]⁻

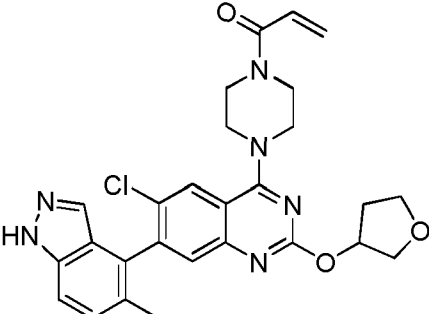
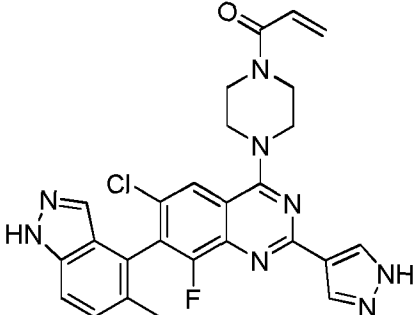
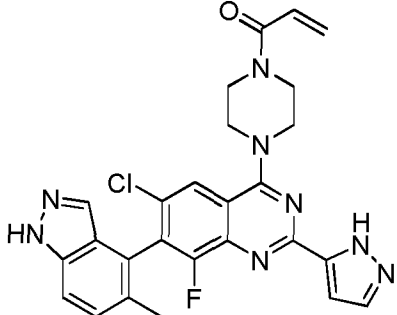
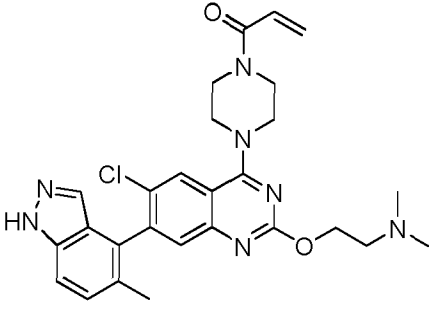
En varias realizaciones diferentes de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de estructura (I), los compuestos ilustrados en la Tabla 2 están excluidos de la invención.

5

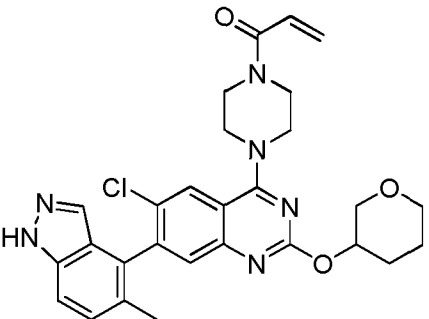
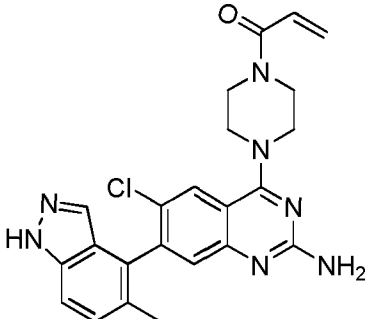
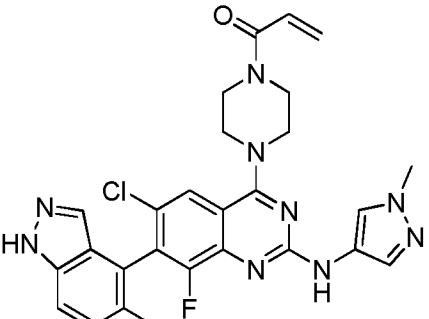
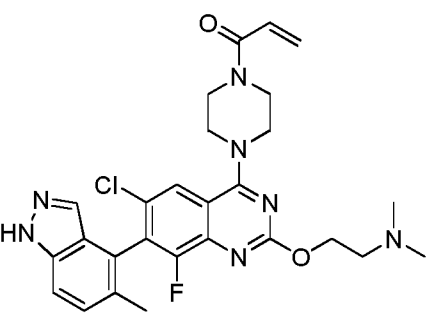
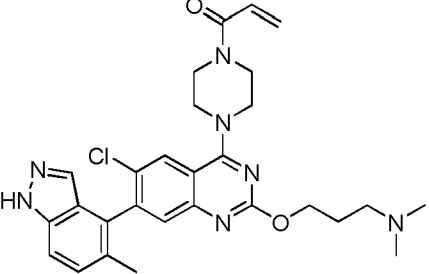
Tabla 2
Compuestos excluidos de determinadas realizaciones

N.º	Estructura	Nombre
2-1		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietilamino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-2		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-3		1-(4-(6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

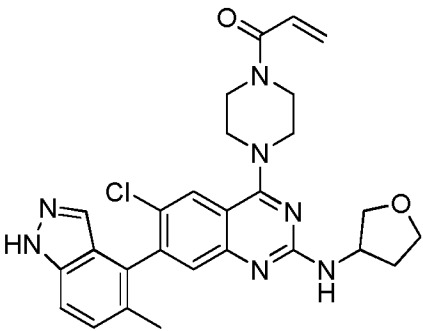
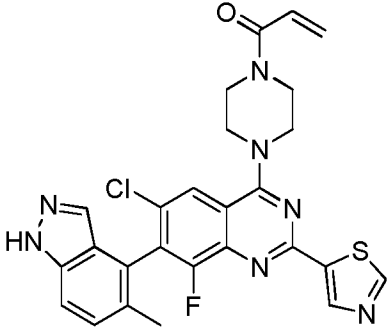
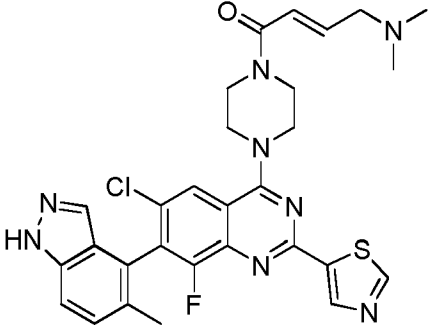
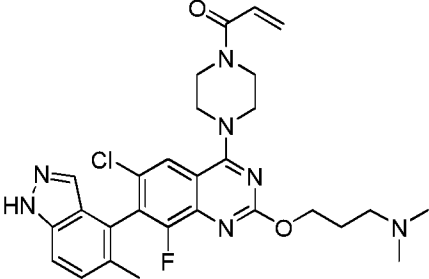
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-4		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofurano-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-5		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1 H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-6		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1 H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-7		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

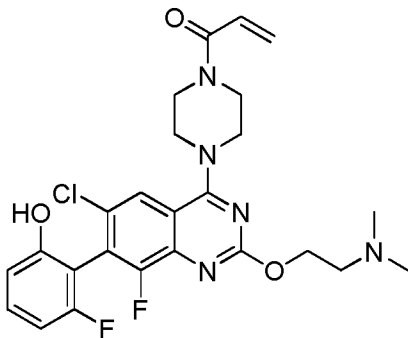
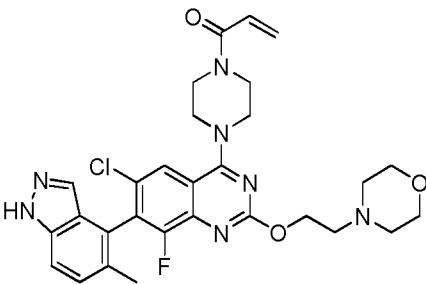
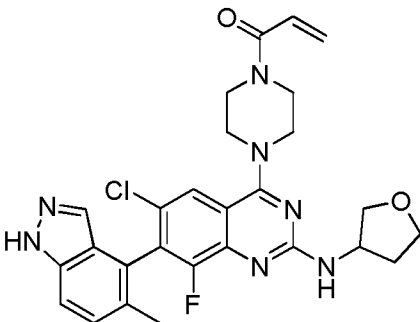
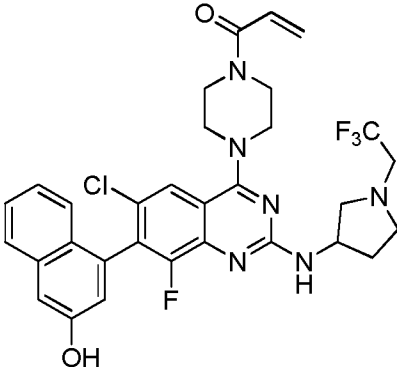
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-8		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-9		1-(4-(2-amino-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-10		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-11		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-12		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

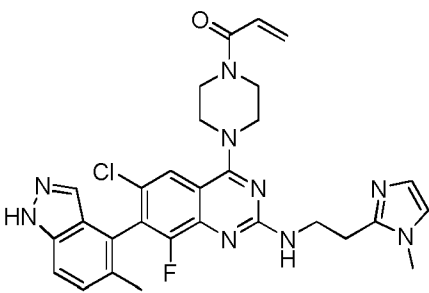
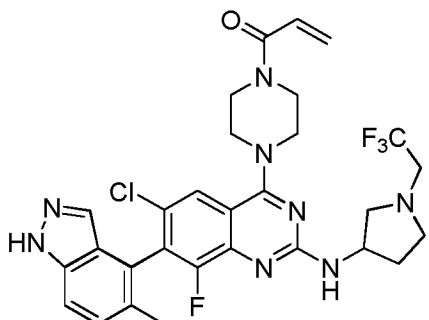
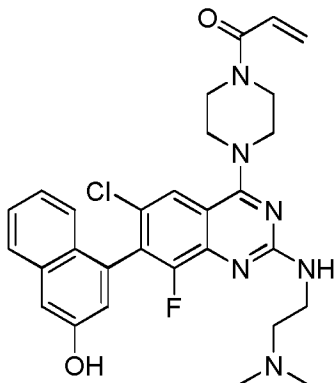
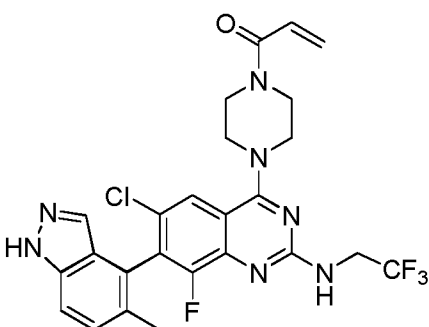
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-13		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofurano-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-14		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-15		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
2-16		1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

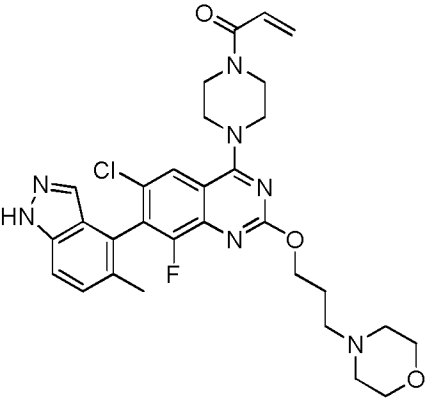
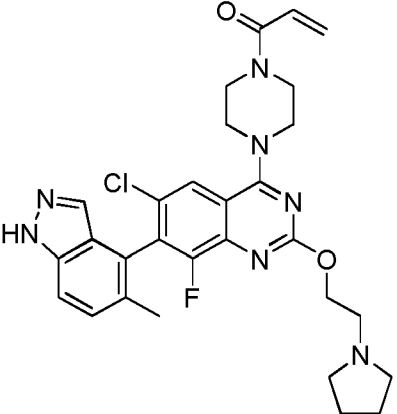
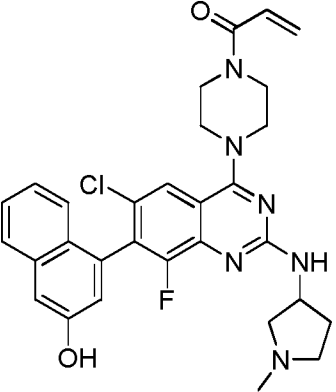
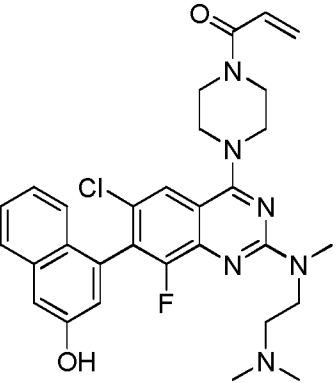
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-17		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-18		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-19		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofurano-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-20		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

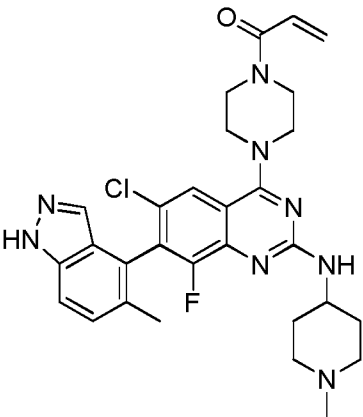
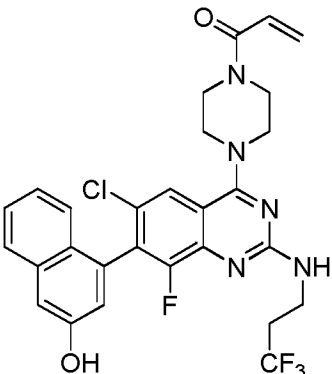
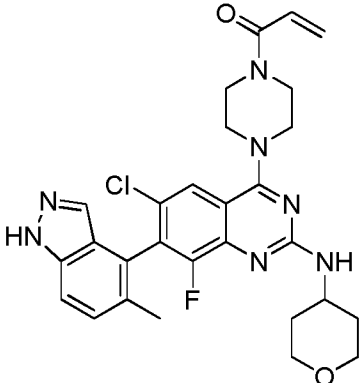
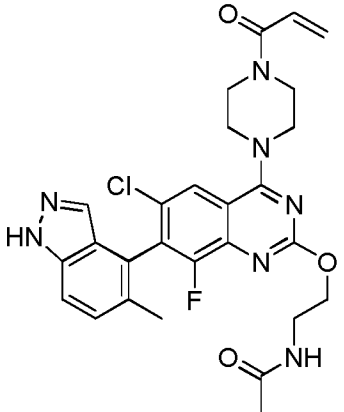
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-21		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-22		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-23		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-24		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

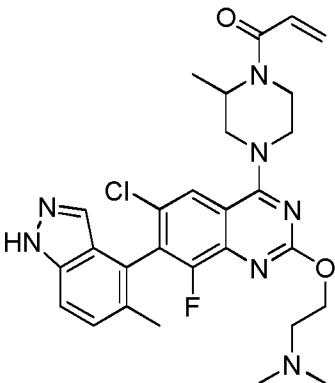
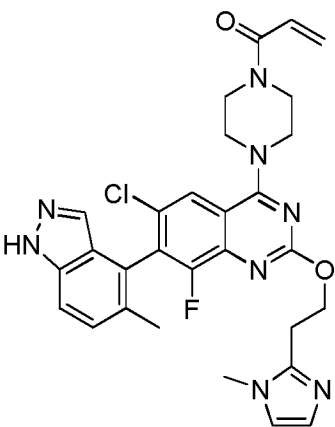
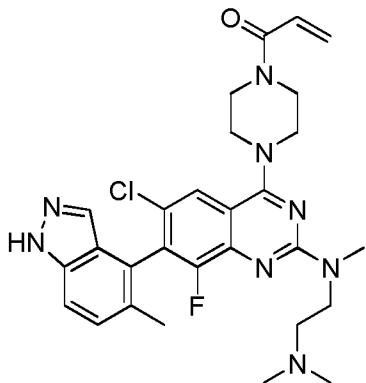
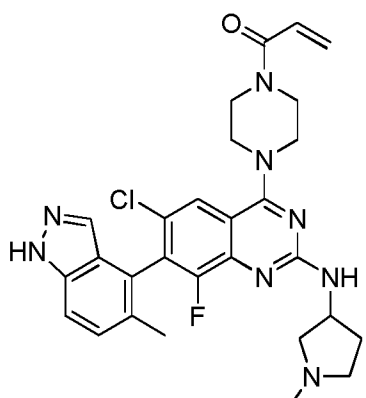
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-25		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-26		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-27		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-28		1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

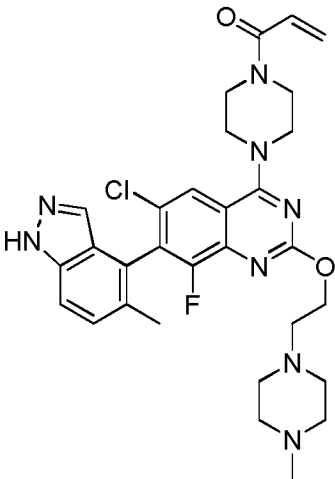
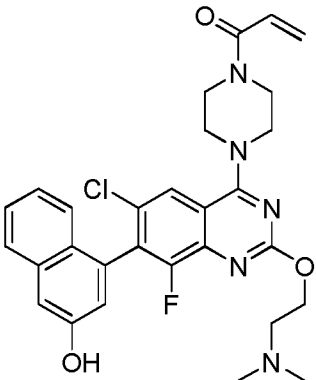
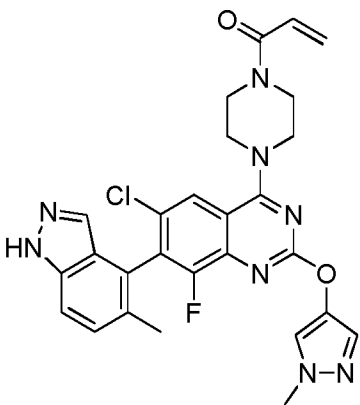
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-29		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-30		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-31		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-32		N-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)etil)acetamida

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-33		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-34		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il) etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-35		1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-36		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-37		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
2-38		1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-39		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

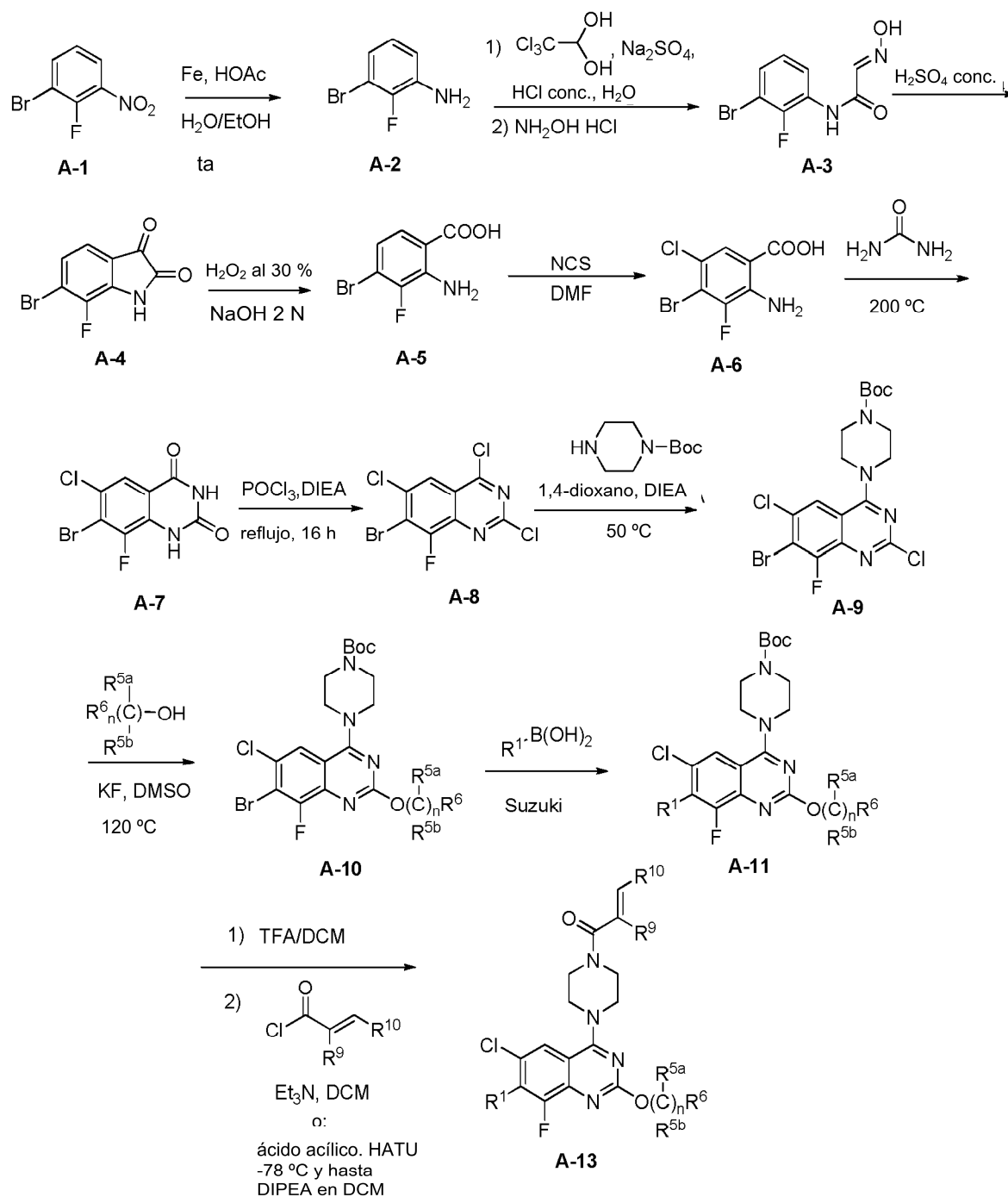
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
2-40		4-(4-acryloylpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo
2-41		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Los esquemas de reacción generales siguientes ilustran los métodos a modo de ejemplo para fabricar los compuestos de los compuestos de estructura (I'a)

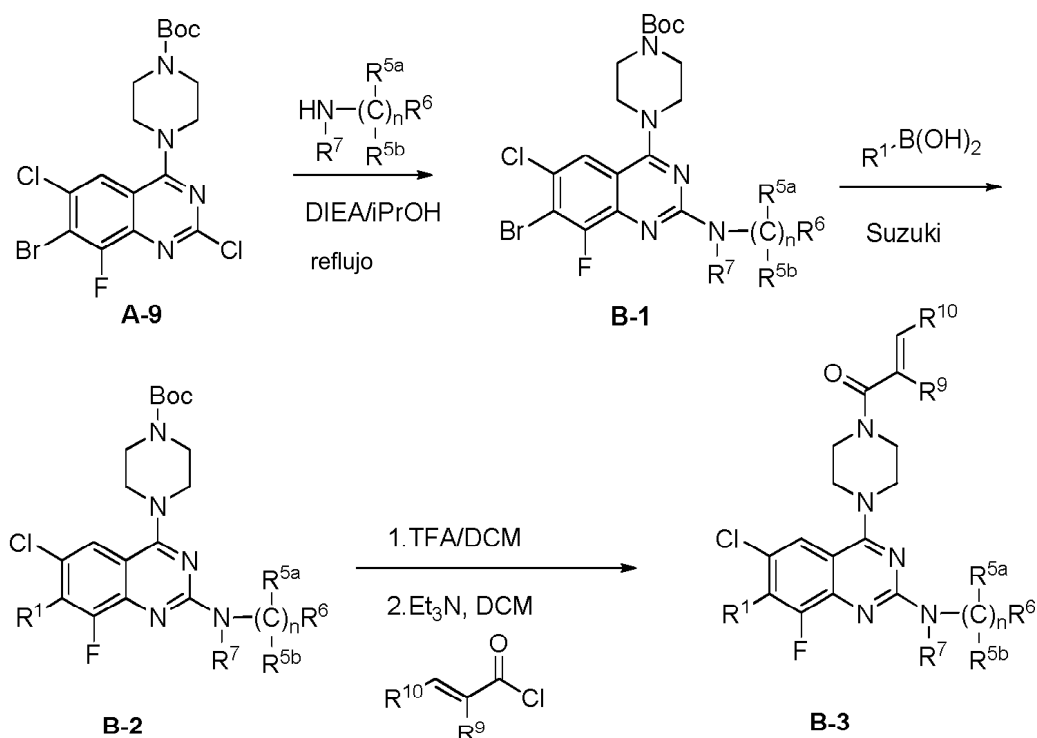
o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entiende que el experto en la materia puede ser capaz de fabricar estos compuestos por métodos similares o combinando otros métodos conocidos por el experto en la materia. También se entiende que un experto en la materia sería capaz de preparar, de manera similar a la que se describe a continuación, otros compuestos de estructura (I'a) que no están específicamente ilustrados a continuación usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de síntesis según sea necesario. En general, pueden obtenerse componentes de partida de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o bien pueden sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o pueden prepararse como se describe en la presente invención.

Esquema de reacción general 1



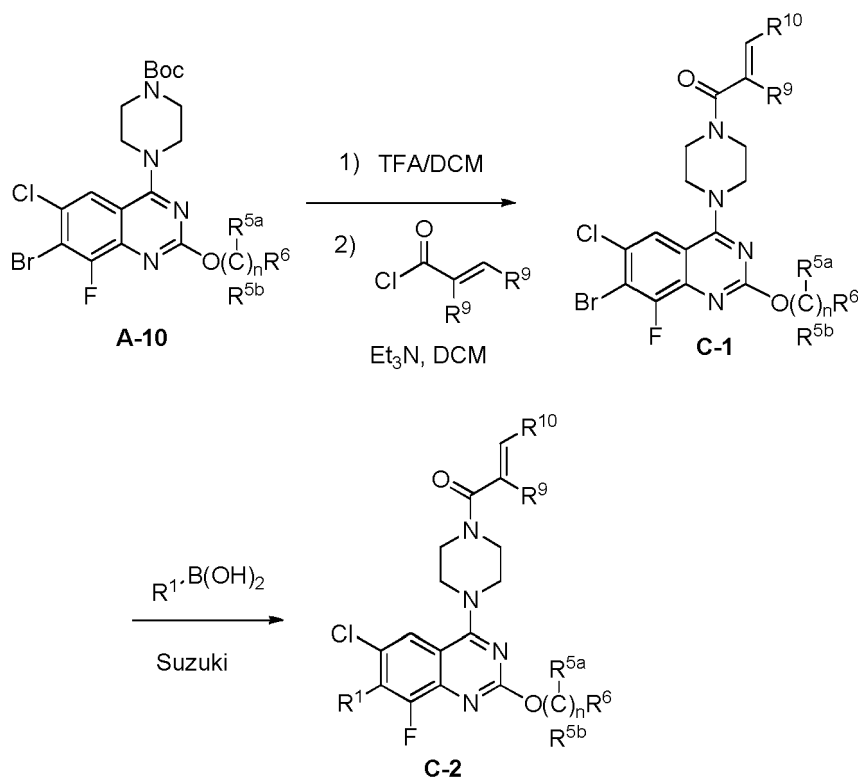
Las realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto A-13) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 1 ("Método A"), donde R¹, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁹, R¹⁰ y n son como se definen en el presente documento. Con referencia al esquema de reacción general 1, los compuestos de estructura A-1 se adquieren de fuentes comerciales y se reducen en condiciones apropiadas para formar anilina A-2. Después, A-2 se trata con 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol y sulfato sódico para producir A-3, que posteriormente se cicla por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado. La oxidación de apertura del anillo de A-4 produce A-5, que puede clorarse opcionalmente para producir A-6 cuando se desea un sustituyente cloro en la posición R^{2b}. La reacción de A-6 con urea produce A-7, que después se clora para producir quinazolina A-8. Después, se hace reaccionar A-8 con piperazina protegida con monoboc para producir A-9. La reacción de A-9 con un alcohol apropiadamente sustituido proporciona A-10. A continuación, se puede añadir el sustituyente R¹ deseado mediante acoplamiento de Suzuki para producir A-11. La retirada del grupo protector boc, seguido de la reacción con un cloruro de acrilóilo apropiadamente sustituido produce el compuesto A-13 deseado.

Esquema de reacción general 2



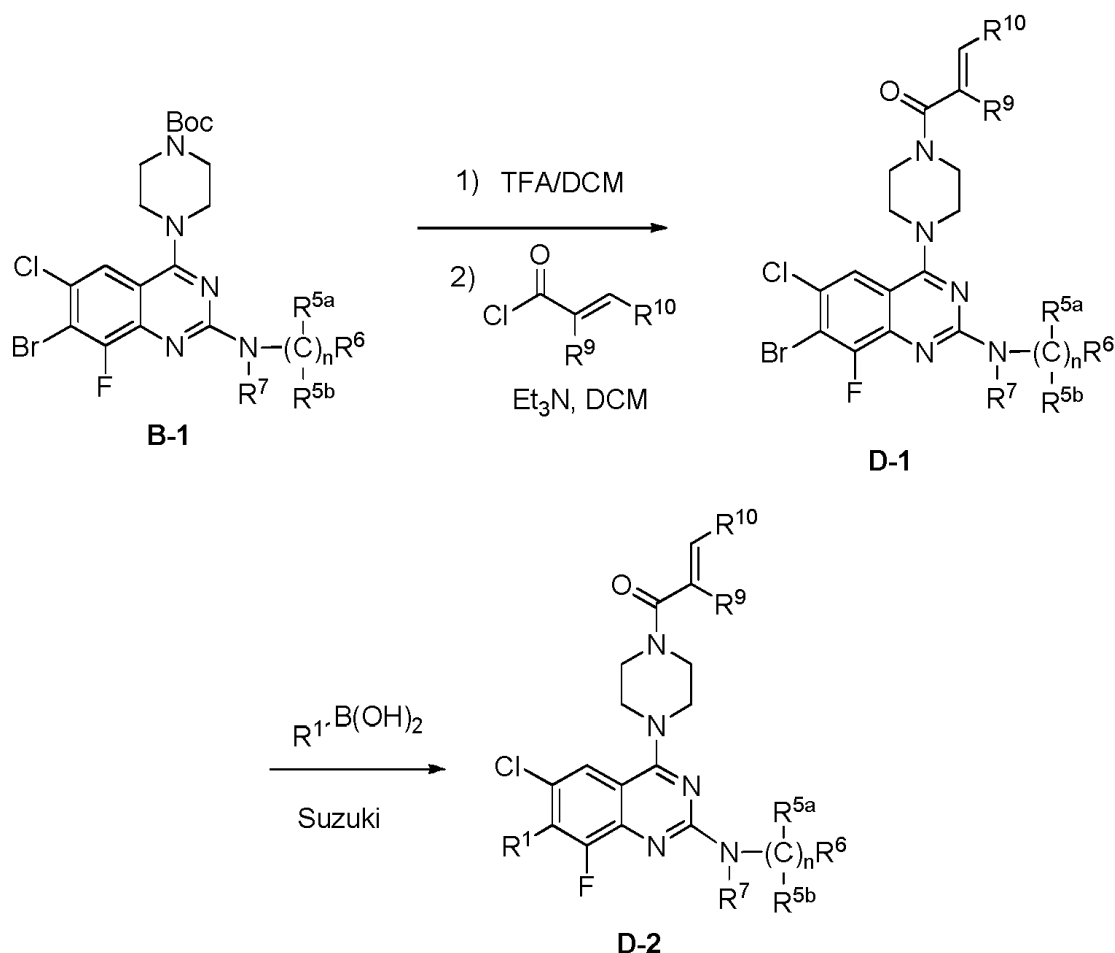
Como alternativa, las realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto B-3) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 2 ("Método B"), donde R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} y n son como se definen en el presente documento. El compuesto A-9 se prepara de acuerdo con los procedimientos del Esquema de reacción general 2. La reacción de A-9 con una amina apropiadamente sustituida produce B-1. El acoplamiento de Suzuki de B-1 con un ácido borónico apropiadamente sustituido produce B2. Después, se prepara B-3 de una manera análoga a los procedimientos del Esquema general 1.

Esquema de reacción general 3



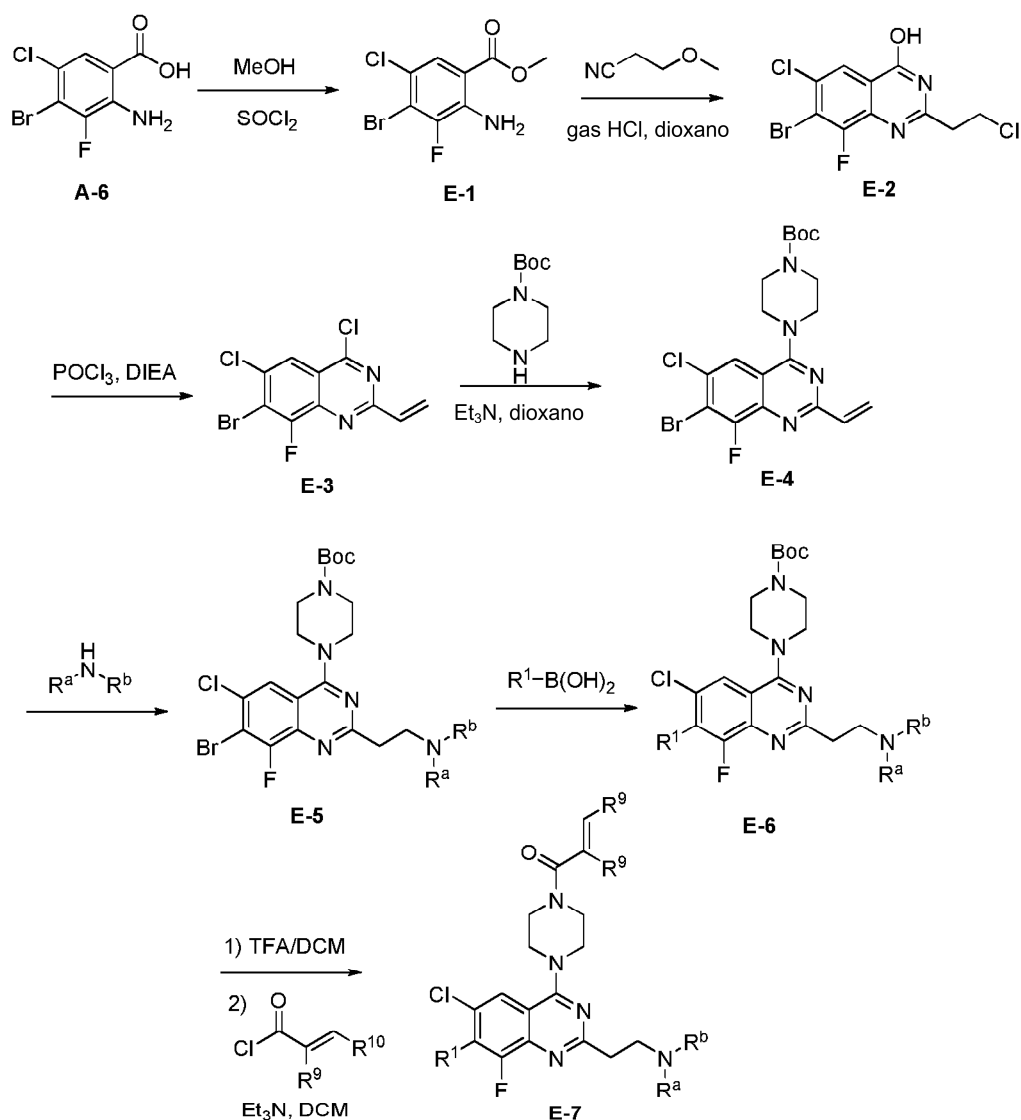
Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto C-2) se pueden preparar de acuerdo con esquema de reacción general 3 ("Método C"), donde R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^9 , R^{10} y n son como se definen en el presente documento. El Método C es análogo al método A, excepto que se invierte el orden de algunas etapas sintéticas. Específicamente, A-10 se prepara de acuerdo con el Esquema de reacción general 1. Después, se elimina el grupo protector boc y la amina libre se hace reaccionar con un cloruro de acrilóilo apropiado para producir C-1. Finalmente, el acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico apropiado produce el C-2 deseado.

Esquema de reacción general 4



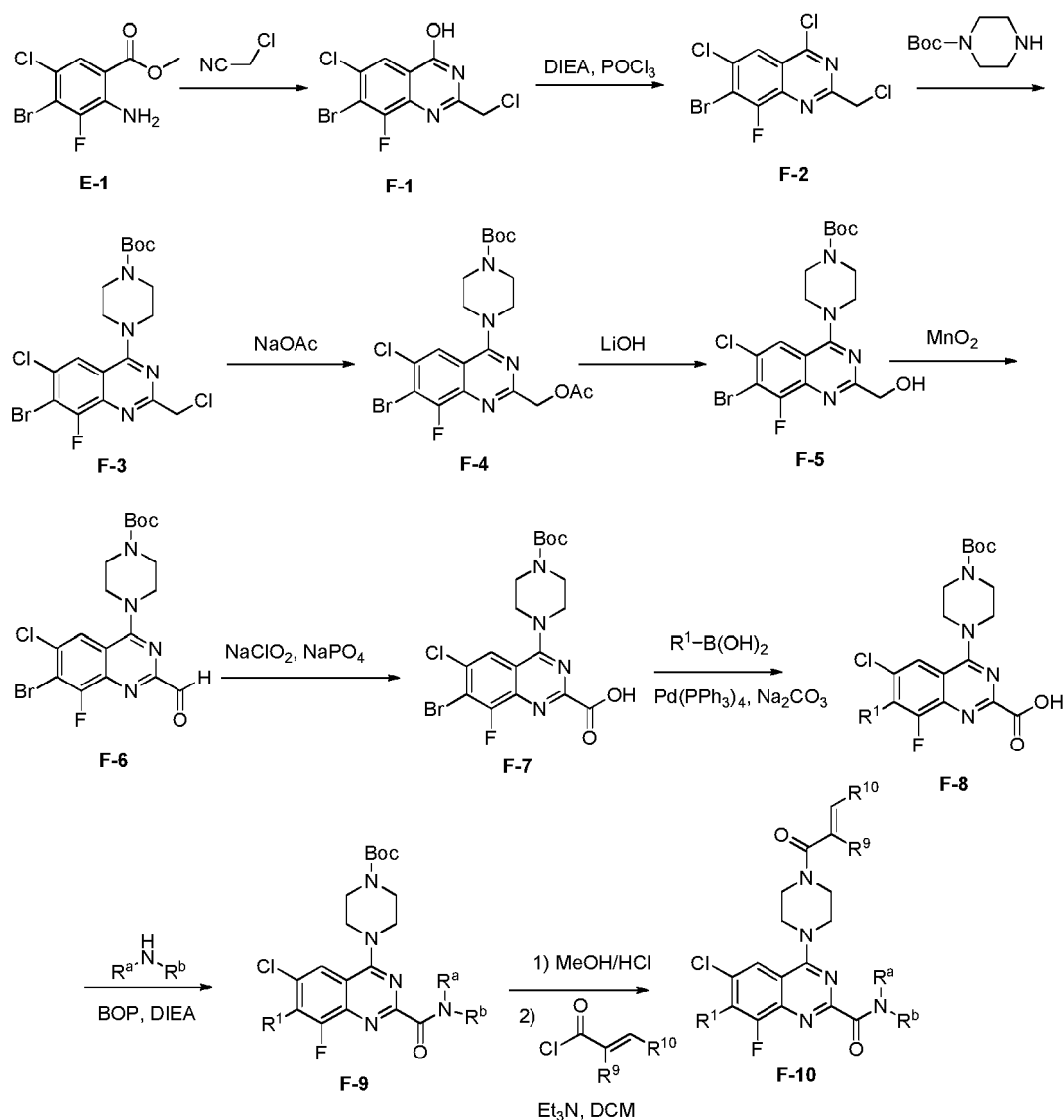
Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto D-2) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 4 ("Método D"), donde R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} y n son como se definen en el presente documento. El Esquema de reacción general 4 proporciona una ruta alternativa a los compuestos, tal como D-2. El compuesto B-1, que se prepara de acuerdo con el Esquema de reacción general 2, primero se desprotege y después se hace reaccionar con un cloruro de acrilóilo apropiado. La química de Suzuki proporciona entonces el compuesto D-2 deseado.

Esquema de reacción general 5



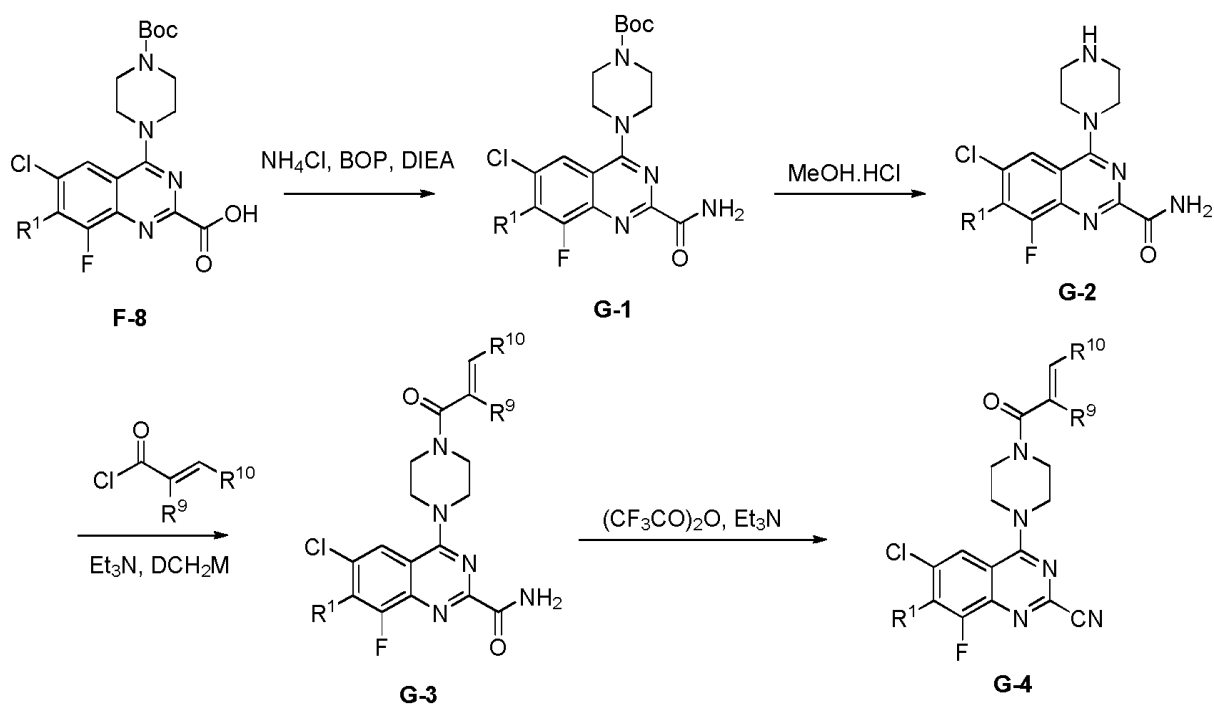
Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto E-7) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 5 ("Método E"), donde R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento, y R^a y R^b son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆. Como se muestra en el esquema de reacción general 5, el compuesto A-6 del Esquema de reacción general 1 se esterifica para formar E-1, que después se cicla para formar quinazolina E-2. El tratamiento de E-2 con tricloruro de fósforo produce E-3, que después se hace reaccionar con piperazina mono-boc para formar E-4. La reacción de E-4 con una amina apropiadamente sustituida, seguido de la reacción de Suzuki para instalar el sustituyente R¹ deseado, proporciona E-6. Después, se prepara el compuesto E-7 de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

Esquema de reacción general 6



Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto F-10) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 6 ("Método F"), donde R^1 , R^9 y R^{10} son como se definen en el presente documento y R^a y R^b se unen para formar heterociclilo. El compuesto E-1 se cicla primero para formar quinazolina F-1, que posteriormente se clora para proporcionar F-2. La reacción de F-2 con piperazina mono-boc produce F-3. Después, el F-3 se convierte en alcohol F-5 mediante un proceso de dos etapas mediante el acetato intermedio F-4. La oxidación de F-5 al aldehído F-6, seguida de una oxidación adicional con perclorato sódico produce F-7. La reacción de Suzuki proporciona después el compuesto F-8 sustituido con el R^1 deseado. F-10 se produce a partir de F-8 de una manera análoga a la descrita con respecto al Esquema de reacción general 5 anterior.

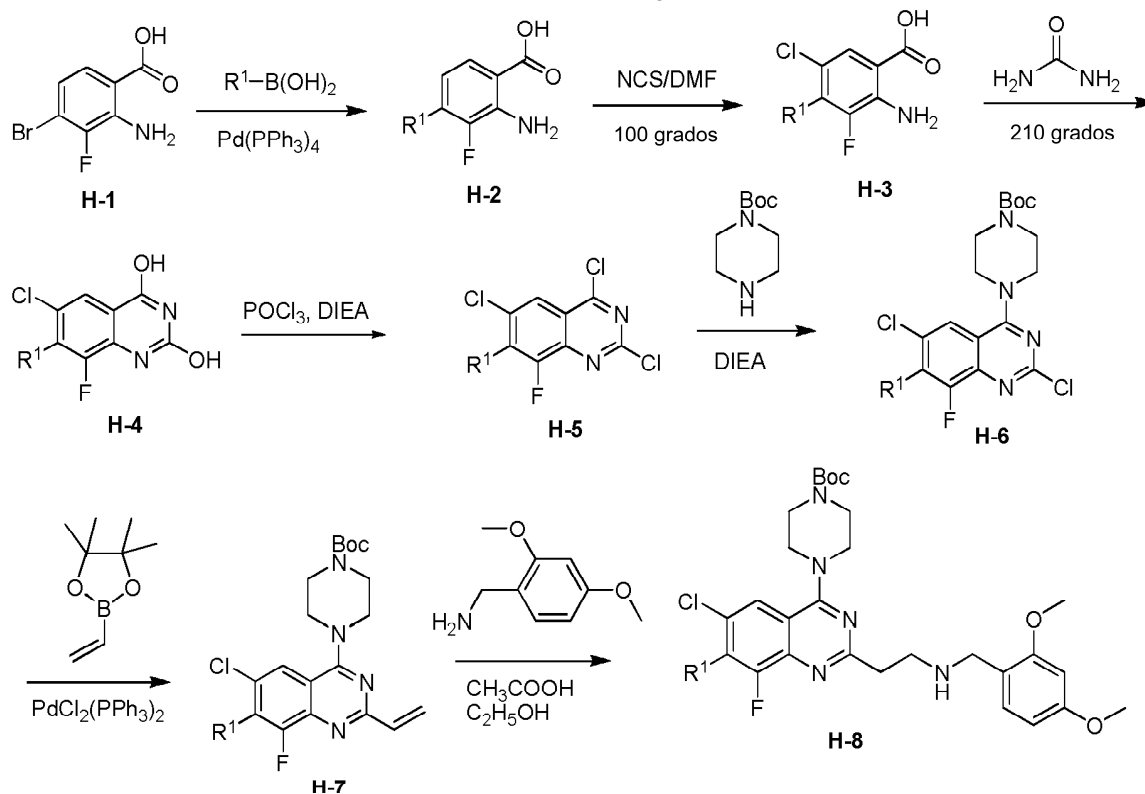
Esquema de reacción general 7

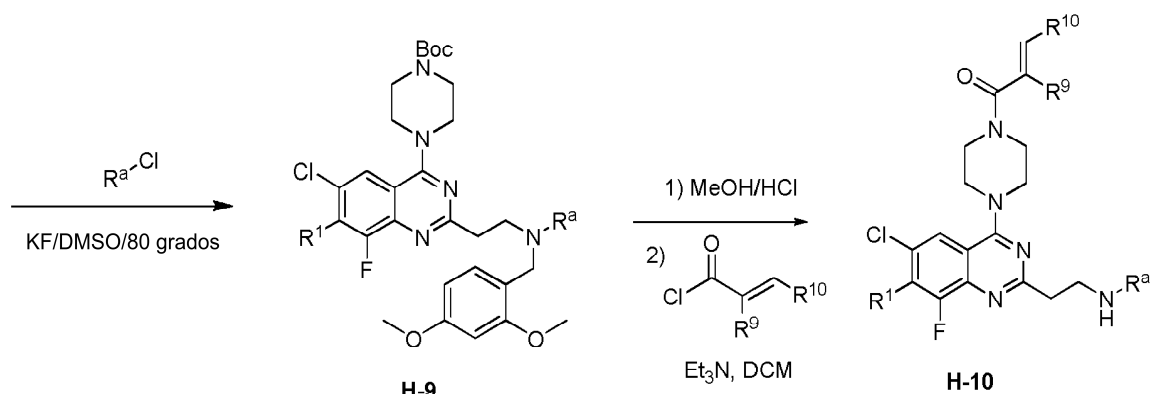


Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto G-3 G-4) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 7 ("Método G"), donde R^1 , R^9 y R^{10} son como se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción general 7, el ácido carboxílico F-8, preparado de acuerdo con el Esquema de reacción general 6, se convierte en la amida G-1. G-1 se convierte en G-3 siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente. Si se desea, el compuesto G-3 se convierte en nitrilo G-4 por reacción con anhídrido de ácido trifluoroacético.

10

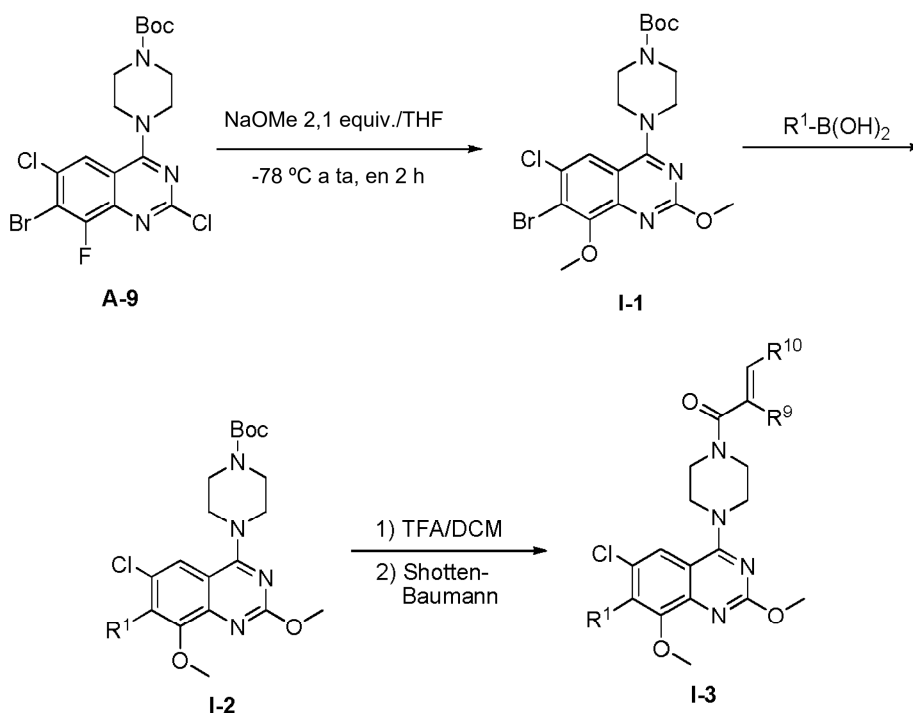
Esquema de reacción general 8





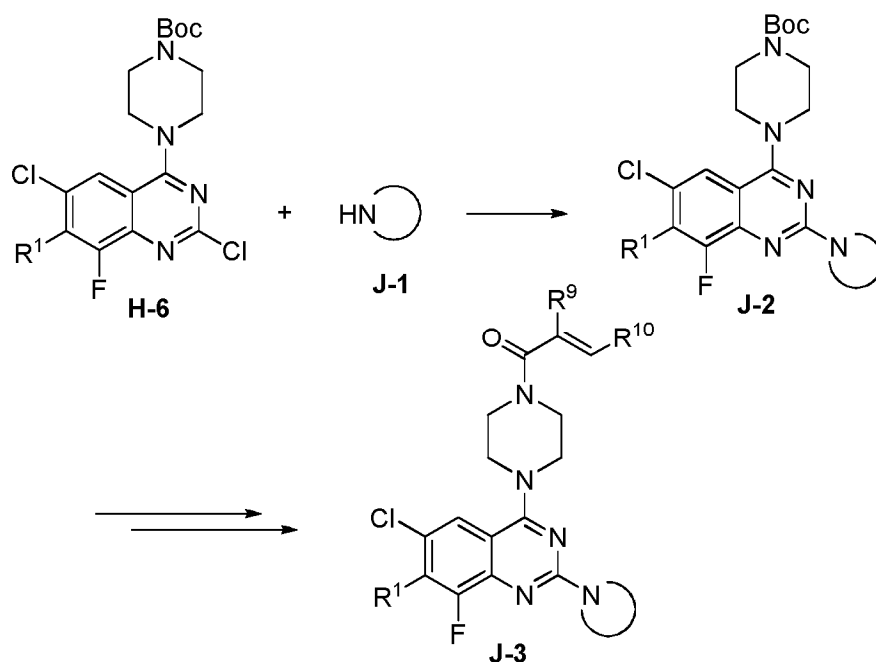
Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto H-10) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 8 ("Método H"), donde R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente y R^a es heteroarilo. Con referencia al esquema de reacción general 8, el H-1 se adquiere de fuentes comerciales o se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos. El acoplamiento de Suzuki proporciona el sustituyente R¹ deseado en el compuesto H-2, que después se puede clorar a H-3 seguido de ciclación a quinazolina H-4. La cloración de H-4 seguida de reacción con piperazina mono-boc proporciona H-6. El H-6 se alquila para proporcionar H-7, que después sufre aminación para producir H-8. La reacción de H-8 con un resto Ra apropiadamente activado proporciona H-9. La retirada de los grupos protectores de N y la acilación del nitrógeno de piperazina libre proporciona el compuesto deseado H-10.

Esquema de reacción general 9



Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, compuesto 1-3) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 9 ("Método I"), donde R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 9, el compuesto A-9 se trata con metóxido sódico para proporcionar I-1, que se convierte en I-2 en condiciones de Suzuki. La retirada del grupo protector Boc, seguida de la reacción de Shotten-Baumann proporciona I-3.

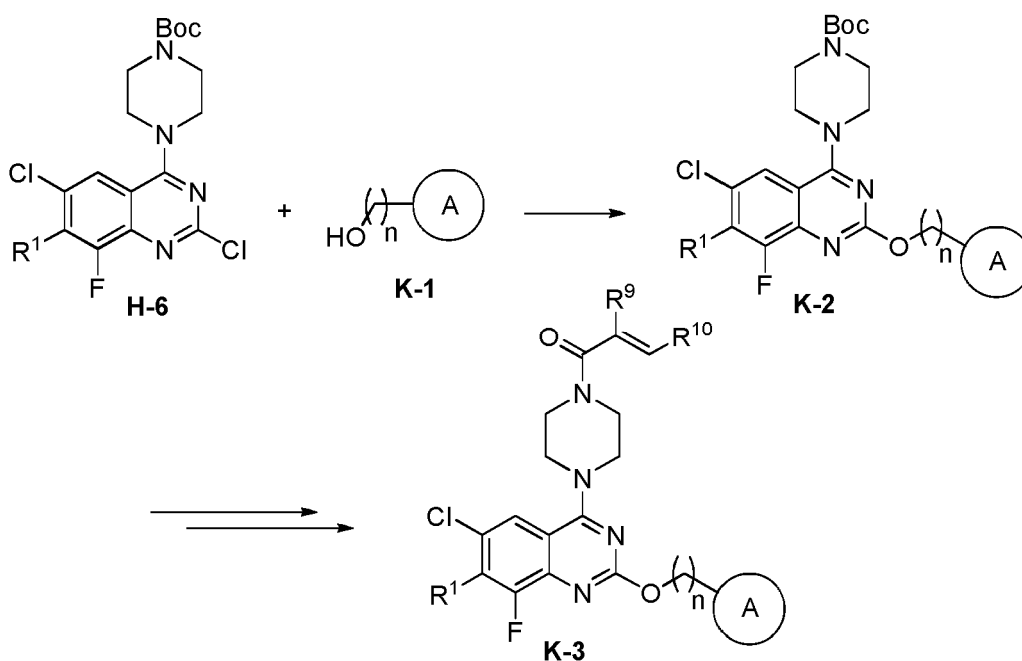
Esquema de reacción general 10



Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto J-3) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 10 ("Método J"), donde R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 10, el compuesto H-6 se prepara de acuerdo con los procedimientos anteriores y se hace reaccionar con un heterociclo o heteroarilo que contiene nitrógeno apropiado (representado por J-1) para obtener J-2. Después, se trata J-2 de una manera análoga a los procedimientos anteriores para obtener J-3.

10

Esquema de reacción general 11

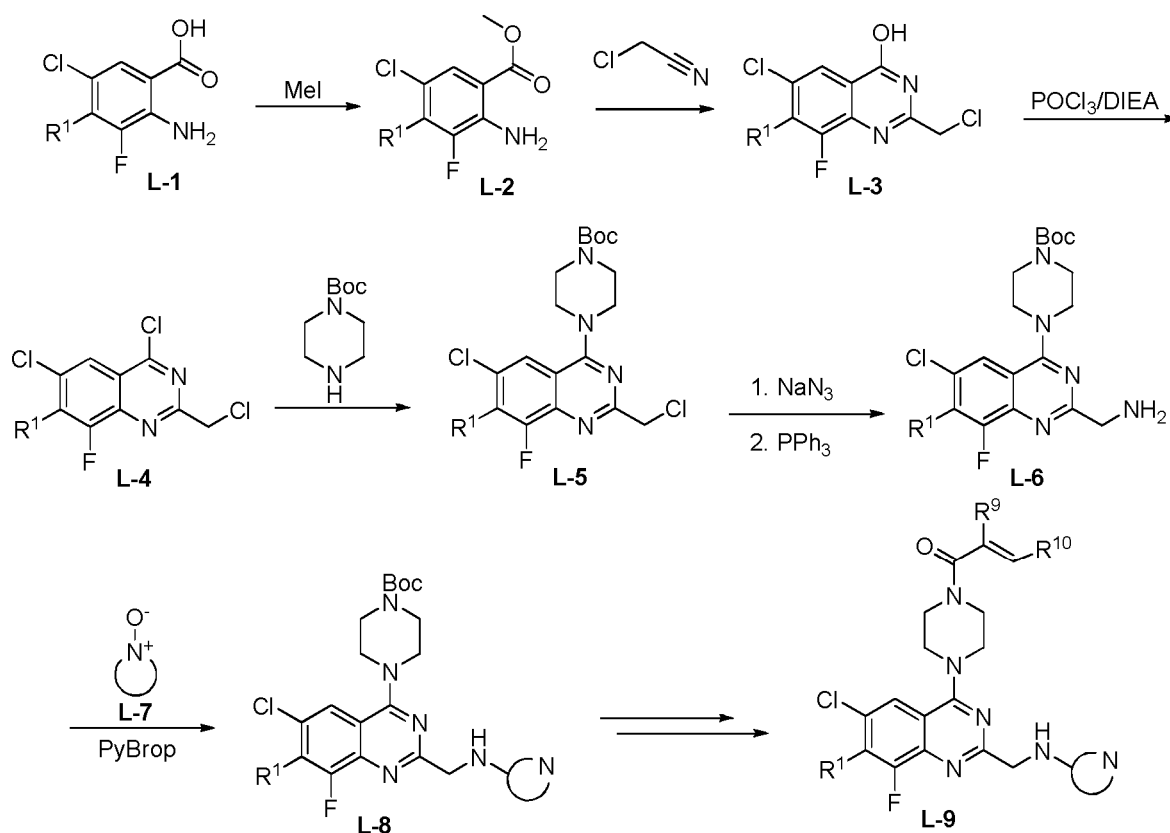


Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto K-3) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 11 ("Método K"), donde R¹, R⁹, R¹⁰ y n son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 11, el compuesto H-6 se prepara de acuerdo con los procedimientos anteriores y se hace reaccionar con un cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo sustituido con el hidroxilo o alquihidroxilo apropiado (representado por K-1, donde A es un cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo) para obtener K-2. Después, se trata K-2 de una manera análoga a los procedimientos anteriores para obtener K-3.

15

20

Esquema de reacción general 12

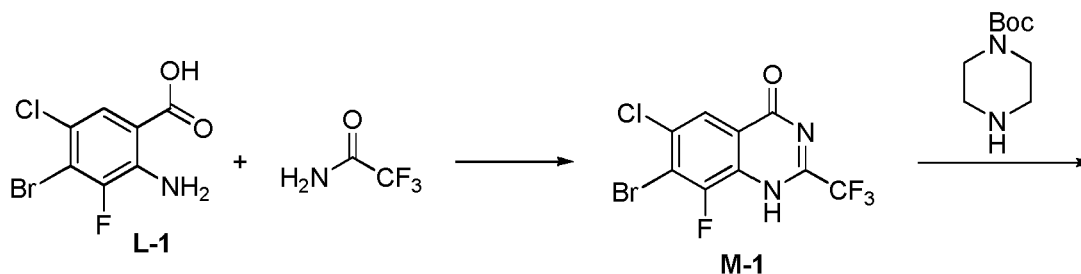


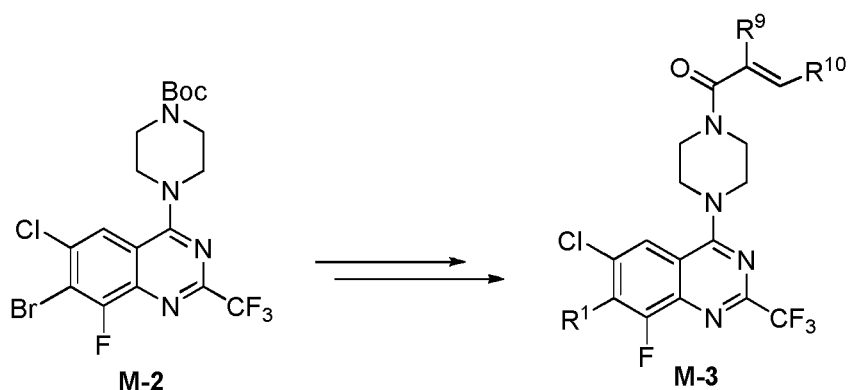
5

Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto L-9) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 12 ("Método L"), donde R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 12, el compuesto L-1 se prepara de acuerdo con procedimientos análogos a los anteriores (por ejemplo, reacción de Suzuki) o se prepara de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. L-1 está metilado, por ejemplo con yoduro de metilo, para formar L-2. El cierre del anillo de L-2 produce L-3, que después se puede clorar con un reactivo apropiado, tal como POCl₃. La reacción de L-4 con piperazina protegida con boc produce L-5. La conversión de L-5 en la azida correspondiente, seguida de la reducción de azida produce L-6. La reacción de L-6 con un N-óxido heteroarilo o heterocíclico apropiado (representado por L-7) produce L-8, que después se trata de una manera análoga a los procedimientos anteriores para obtener L-9.

15

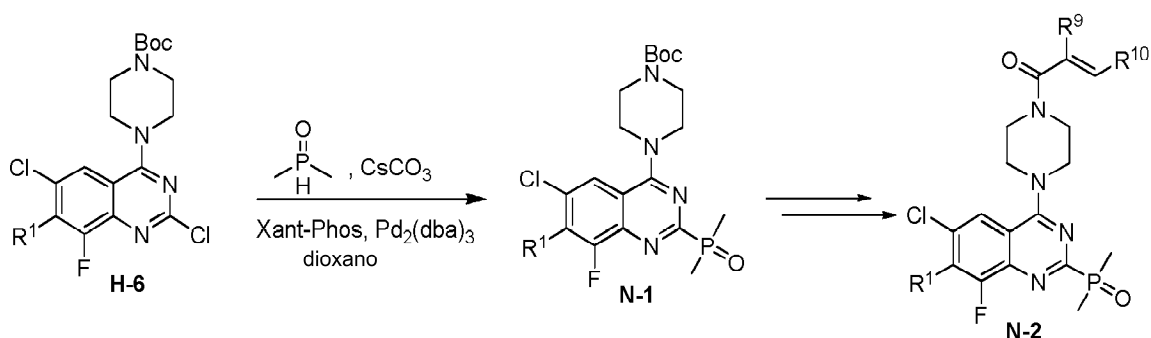
Esquema de reacción general 13





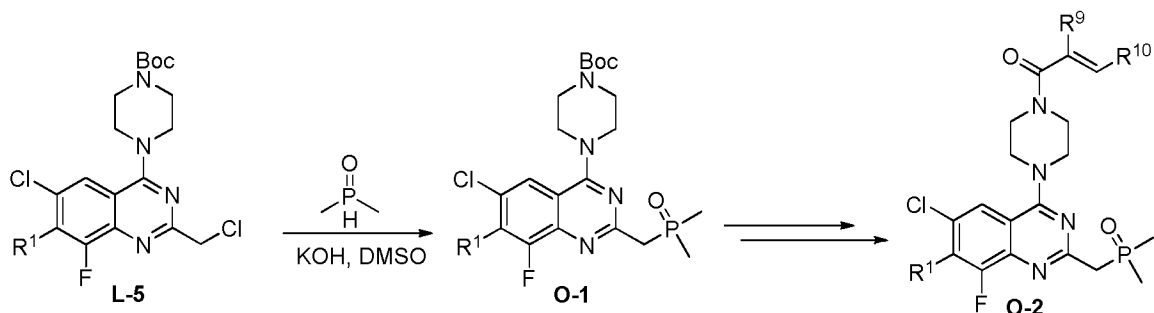
Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto M-3) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 13 ("Método M"), donde R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 13, el compuesto L-1 se hace reaccionar con trifluoracetamida para formar M-1. Se hace reaccionar M-1 con piperazina protegida con Boc para producir M-2, que después se trata de una manera análoga a los procedimientos del Esquema de reacción general 1 para obtener M-3.

Esquema de reacción general 14



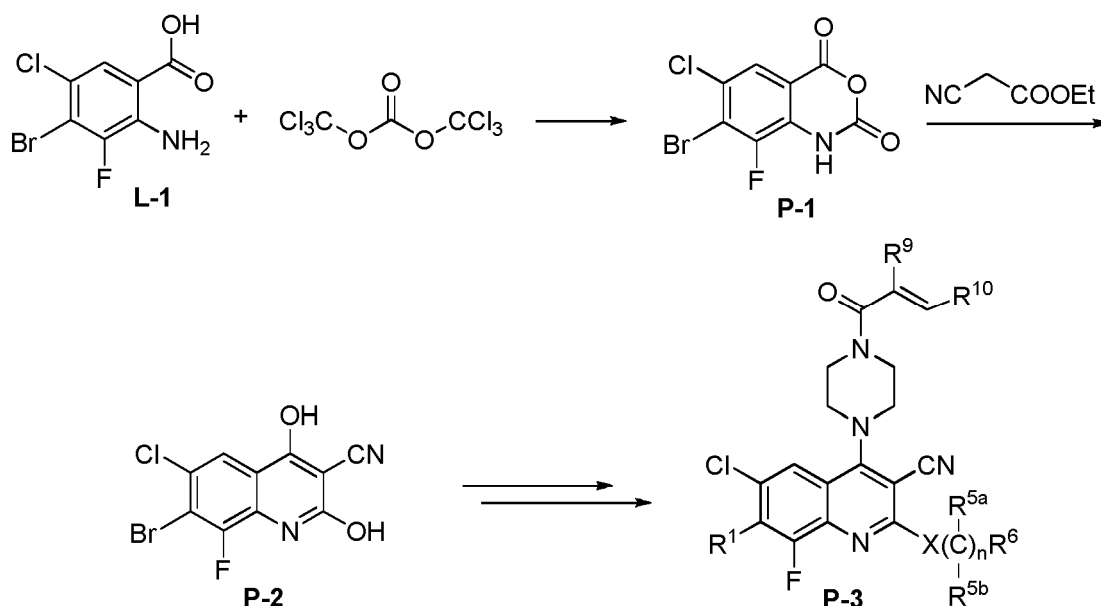
Otras realizaciones del compuesto de estructura (I) (por ejemplo, el compuesto N-2) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 14 ("Método N"), donde R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 14, el compuesto H-6 se prepara como se describió anteriormente y se fosforila en condiciones apropiadas para producir N-1, que después se trata de una manera análoga a los procedimientos anteriores para obtener N-2.

Esquema de reacción general 15



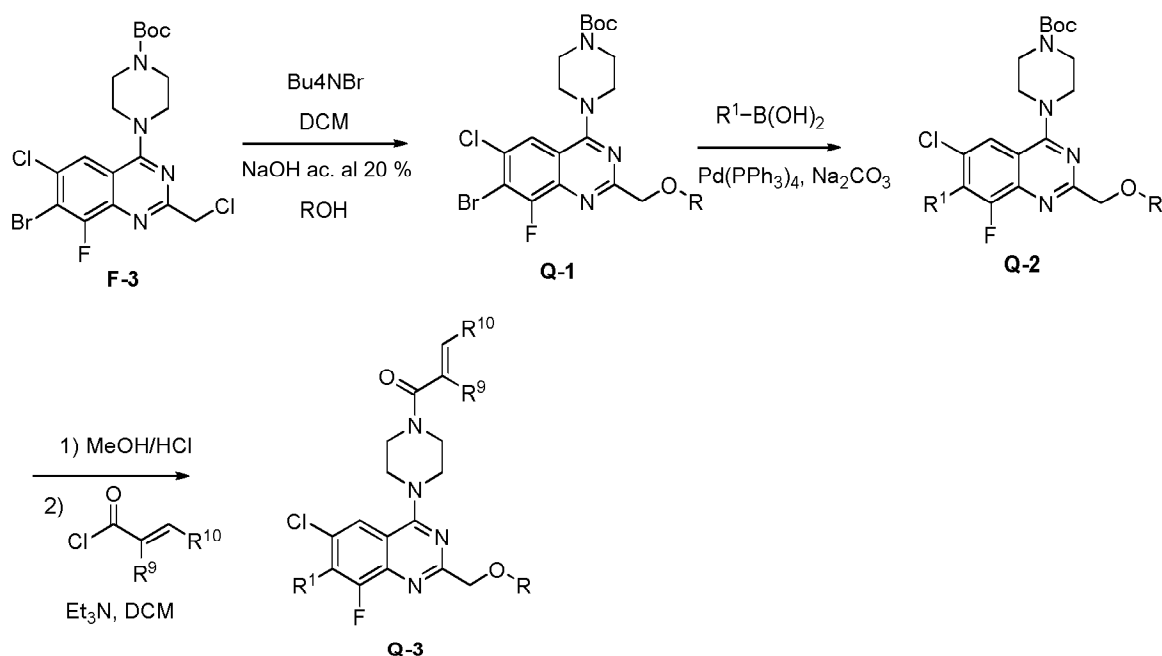
Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, compuesto O-2) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 15 ("Método O"), donde R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 15, el compuesto L-5 se prepara como se describió anteriormente y se fosforila en condiciones apropiadas para producir O-1, que después se trata de una manera análoga a los procedimientos anteriores para obtener O-2.

Esquema de reacción general 16



Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto P-3) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 16 ("Método P"), donde R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^9 , R^{10} y n son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 16, el compuesto L-1 se prepara como se describe anteriormente y se trata con carbonato de bis (triclorometilo) para formar 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona P-1. Después, se puede tratar P-1 con cianoacetato de etilo para formar P-2. Después, P-2 se convierte en diversas realizaciones de estructura (I) de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el presente documento.

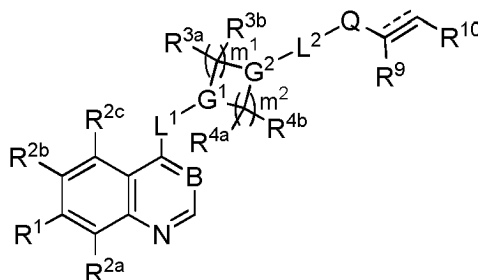
Esquema de reacción general 17



Otras realizaciones del compuesto de estructura (I'a) (por ejemplo, el compuesto Q-3) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 17 ("Método Q"), donde R^1 , R^9 y R^{10} son como se definen en el presente documento anteriormente y R es un alquilo sustituido o sin sustituir. Con referencia al esquema de reacción general 17, el compuesto F-3 se trata con alcohol ROH para proporcionar Q-1, que se convierte a Q-2 en condiciones de Suzuki. Después, el compuesto deseado Q-3, se prepara de acuerdo con los métodos generales descritos anteriormente.

Compuestos de Estructura (II'a)

En otra realización, los compuestos tienen la siguiente estructura (II' a):



(II' a)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

B es N;

G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁵;

L² es un enlace o alquileo;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente

H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen a un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R⁵ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilalquilo; m¹ y m² son, en cada aparición, independientemente 1, 2 o 3;

\equiv representa un enlace doble o triple;

Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

R⁸ es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;

cuando \equiv es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y

cuando \equiv es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo

donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y siempre que el compuesto no sea un compuesto seleccionado entre

1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(1-acrilol-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo

(continuación)

1-(4-(7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-etil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-isopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,5-diclorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(metoximetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2,5-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida
1-(4-(6-cloro-7-(naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(isoquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-N-ciclopropilbenzamida
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida
1-(4-(7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)indolin-2-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-6-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
N-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil)acetamida
1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropanocarboxamida
N-(4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-metilpirimidin-2-il)acrilamida
1-(4-(6-cloro-7,8'-biquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-metil-5-(metilamino)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-fluorobenzamida
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)-2-etilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

1-(4-(7-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-(trifluorometil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1-metil-1H-indazol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(8-fluoro-6,7-bis(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
8-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)quinolin-2(1H)-ona
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acriloniitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(3-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5,6-dimetil-1H-indazol-7-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(4-metiloxazol-2-il)acriloniitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(6-cloro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-5-(1H-imidazol-4-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acriloniitrilo
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(1H-indol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-difluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

(continuación)

(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-(difluorometil)naftalen-1-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-ciclopropil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
N-(1-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acrilamida
1-(4-(6-cloro-7-(piridin-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(3-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-ilamino)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzamida
1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-diclorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-acriloil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-(hidroximetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida
1-(4-(6-cloro-7-(5-fluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-ciclopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(benzo[d]oxazol-7-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-6-carbonitrilo
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrilo
1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(5-ciclopropil-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(1-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(ciclopropilmetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)acetamida
1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

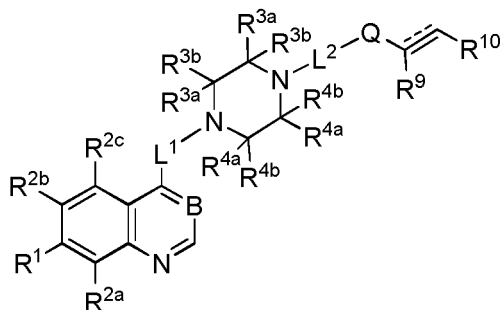
(continuación)

1-(4-(7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)acetonitrilo
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)piridin-2(1H)-ona
1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo
1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona
1-(4-(7-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-cloropiridin-2(1H)-ona
1-(4-(6-cloro-7-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-5-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
5-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
1-(4-(7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-7-il)benzamida
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)bencenosulfonamida
1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2-hidroxinaftalen-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-(1-metilciclopropil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzamida
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)benzamida
4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(5-metoxi-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-in-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidrox-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-5-hidrox-4,4-dimetilpent-2-enenitrilo
(Z)-4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enenitrilo
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-hidroxibenzonitrilo
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enenitrilo
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(piridin-2-il)acrilonitrilo

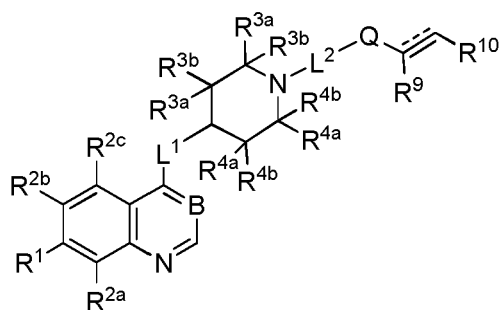
(continuación)

1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-metoxi-6-metilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-difluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6,8-difluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-metoxi-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
1-(4-(6-cloro-7-(2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.

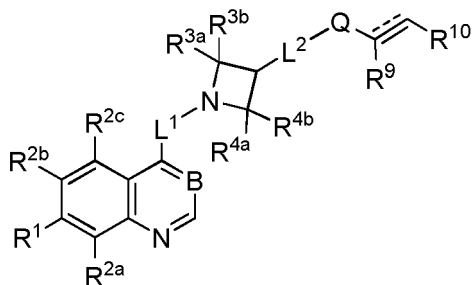
En otras realizaciones, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (II'b), (II'c), (II'd), (II'e), (II'f) o (II'g):



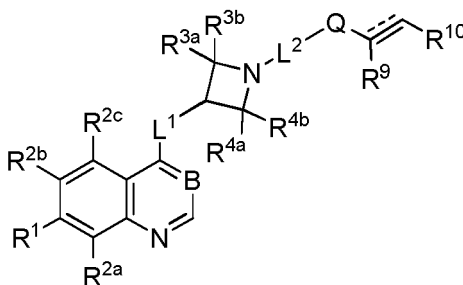
(II'b)



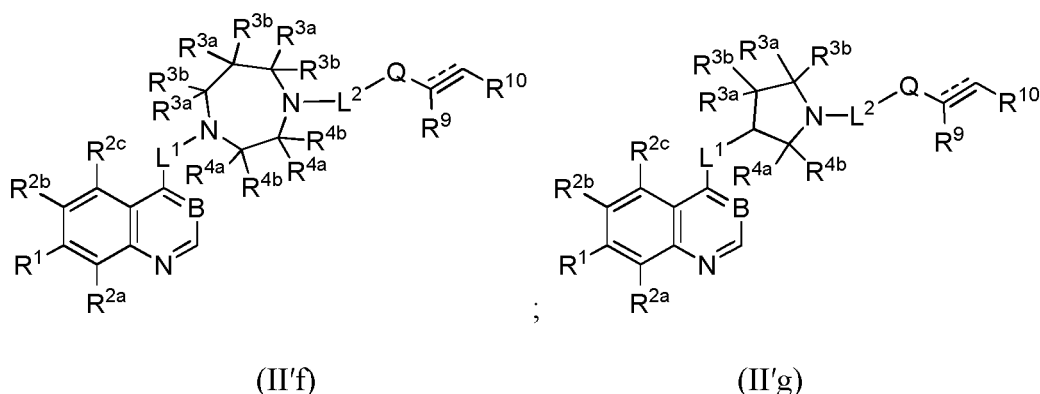
(II'c)



(II'd)



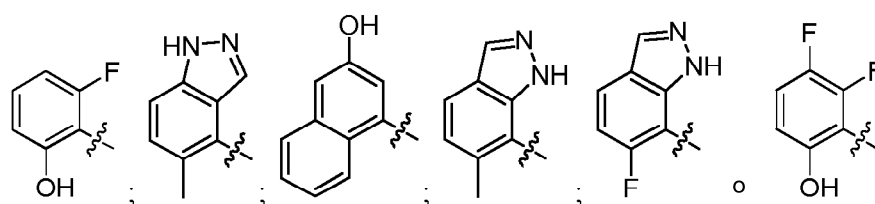
(II'e)



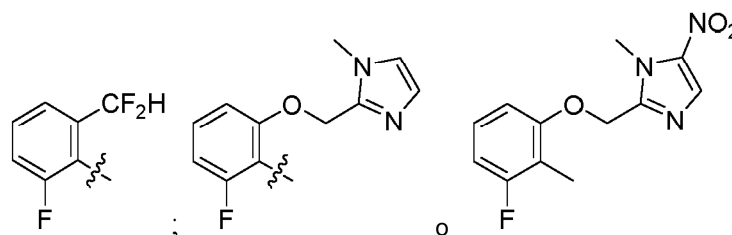
En algunas realizaciones, el compuesto tiene una de las estructuras (II'b), (II'c), (II'd) o (II'e).

- 5 Sin desear quedar ligados a teoría alguna, Los solicitantes creen que la selección correcta del sustituyente R^1 puede desempeñar un papel en la actividad inhibidora de los compuestos (por ejemplo, frente a KRAS, HRAS o NRAS G12C). En algunas realizaciones, R^1 es arilo o heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo o heterociclilo alifático), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, R^1 es capaz de interactuar de forma reversible con la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas realizaciones, R^1 tiene alta afinidad hacia KRAS, HRAS o NRAS y es altamente específico hacia G12C KRAS, HRAS o NRAS. En algunas realizaciones, R^1 es capaz de interacción hidrófoba con KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas realizaciones, R^1 es capaz de formar enlaces de hidrógeno con diversos restos de proteína G12C KRAS, HRAS o NRAS.
- 10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 es arilo. Por ejemplo en algunas realizaciones, R^1 es fenilo, y en otras realizaciones, R^1 es naftilo. R^1 está sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones específicas, R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, R^1 está sustituido con halo, amino, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , ciano, haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilaminilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo, ácido borónico, -OC(=O)R, fosfato, fosfoalcoxi o alquilcarboniloxi C_1-C_6 o combinaciones de los mismos, donde R es alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^1 está sustituido con halo, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heteroarilalquilooxi o alquilcarboniloxi C_1-C_6 o combinaciones de los mismos. En algunas otras realizaciones, R^1 está sustituido con halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alquilcarboniloxi C_1-C_6 o combinaciones de los mismos. Incluso en algunas realizaciones más, R^1 está sustituido con flúor o hidroxilo o combinaciones de los mismos.
- 20
- 25

En algunas realizaciones más específicas, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:

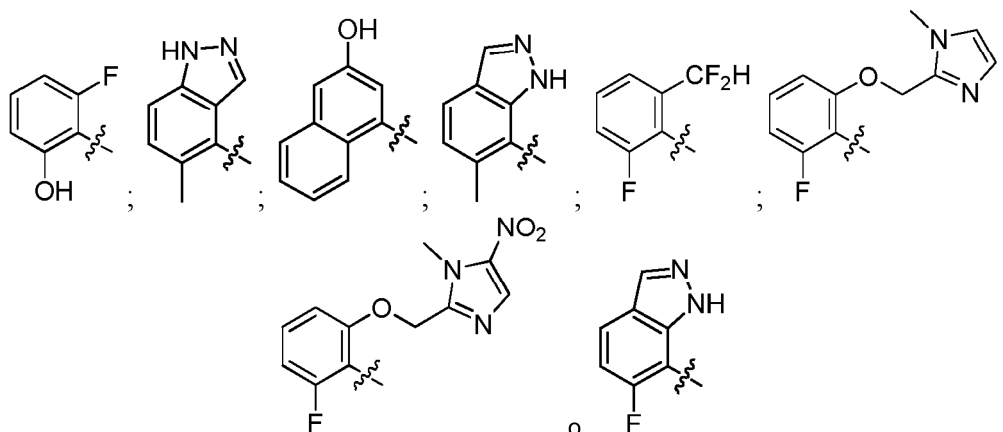


- 30 En algunas realizaciones más específicas, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:

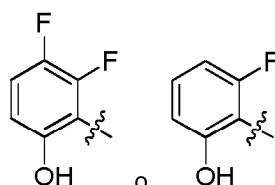


En algunas realizaciones más específicas, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:

35

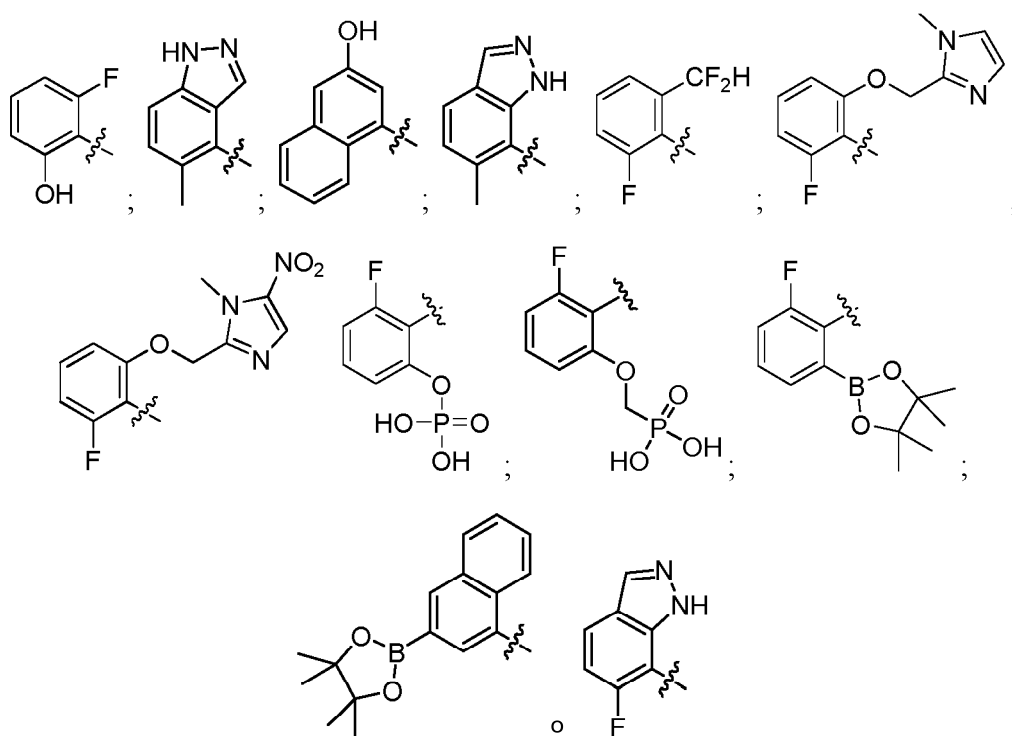


En algunas otras realizaciones, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



5

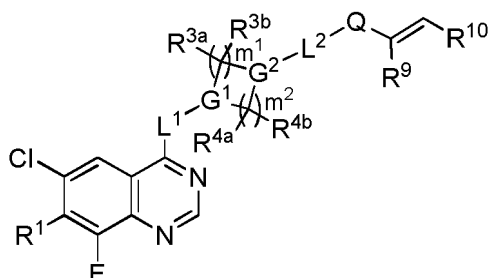
En realizaciones aún diferentes, R^1 tiene una de las estructuras siguientes:



10

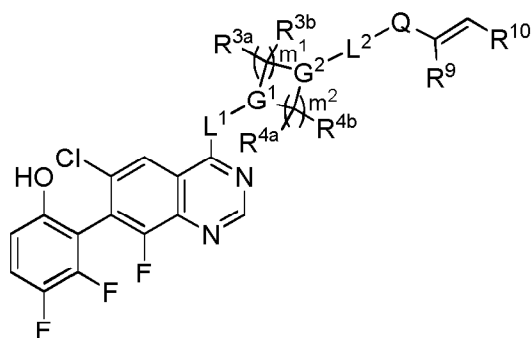
- 15 En algunas realizaciones diferentes de los compuestos anteriores, R¹ es heteroarilo, por ejemplo un heteroarilo que comprende nitrógeno. En otras realizaciones, R¹ es indazolilo o quinolinilo. En más realizaciones, R¹ es heteroarilo que está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R¹ está sustituido con hidroxilo, halo o alquilo C₁-C₆, o ambos, por ejemplo hidroxilo o alquilo C₁-C₆ o ambos.
- 20 En algunas realizaciones, R^{2a}, R^{2b} y/o R^{2c} son CF₃. En algunas de las anteriores realizaciones, R^{2c} es H. En cualquier otra de las anteriores realizaciones, R^{2a} y R^{2b} son cada uno halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{2a} es flúor, y en otras realizaciones, R^{2b} es cloro. En diferentes realizaciones, R^{2a} es flúor y R^{2b} es cloro.

En algunas realizaciones más específicas, los compuestos tienen la siguiente estructura (II'f):

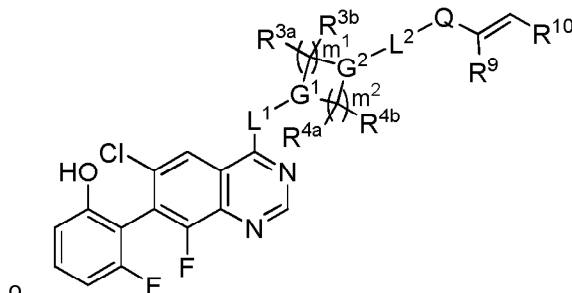


(II'f)

- 5 Por ejemplo, incluso en otras realizaciones diferentes, los compuestos tienen una de las siguientes estructuras (II'g) o (II'h):

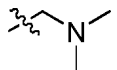


(II'g)

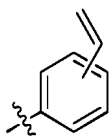


(II'h)

- 10 En algunas de las anteriores realizaciones, Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$. En ciertas de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=O)-$. En otras realizaciones, Q es $-S(=O)_2-$. En aún más realizaciones, Q es $-NR^8C(=O)-$. En otras realizaciones diferentes más, Q es $-NR^8S(=O)_2-$.
- 15 En alguna otra de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=NR^8)-$, donde R^8 es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^8 es H. En otras realizaciones, R^8 es $-CN$. En otras realizaciones, R^8 es $-OH$.
- En algunas de las realizaciones anteriores, R^8 es H. En otras de estas realizaciones, R^8 es hidroxilalquilo, por ejemplo en algunas realizaciones el hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.
- 20 En algunas de cualquiera de las realizaciones anteriores, al menos uno de R^9 o R^{10} es H. Por ejemplo, en algunas realizaciones cada uno de R^9 y R^{10} es H.
- En otras de las realizaciones anteriores, R^{10} es alquilaminilalquilo. En algunas de estas realizaciones, R^{10} tiene la estructura siguiente:
- 25



- En otras realizaciones, R^{10} es hidroxilalquilo, tal como 2-hidroxilalquilo.
- 30 En algunas otras realizaciones diferentes de las realizaciones anteriores, R^9 y R^{10} se unen para formar un anillo carbocíclico. Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones el anillo carbocíclico es un anillo ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo. En otras realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo ciclopenteno o ciclohexeno. En otras realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo fenilo, por ejemplo un anillo fenilo que tiene la estructura siguiente:
- 35



En algunas de cualquiera de las realizaciones anteriores, L^1 es un enlace. En otras realizaciones, L^1 es NR^5 . Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6 . En otras realizaciones, L^1 es NH

L^2 se puede seleccionar para proporcionar el espaciado y/o la orientación apropiados para que el grupo E forme un enlace con la proteína KRAS, HRAS o NRAS. En algunas de las realizaciones anteriores, L^2 es un enlace. En otras de las realizaciones anteriores, L^2 es alquileo. En algunas realizaciones, el alquileo está sustituido. En otras realizaciones el alquileo está sin sustituir. Por ejemplo, en algunas realizaciones L^2 es CH_2 o CH_2CH_2 .

En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

En otras de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, hidroxilalquilo, ciano o aminilcarbonilo y R^{3b} y R^{4b} son H.

En otras de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada aparición, independientemente H o alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, al menos uno de R^{3a} , R^{4a} , R^{3b} y R^{4b} es independientemente alquilo C_1-C_6 , tal como metilo. En algunas realizaciones, una aparición de R^{3a} es alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y el restante R^{3a} y cada R^{4a} es H. En algunas otras realizaciones, dos apariciones de R^{3a} son alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y el restante R^{3a} y cada R^{4a} es H. En algunas otras realizaciones, una aparición de R^{3a} y una aparición de R^{4a} es independientemente alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y el restante R^{3a} y R^{4a} son cada uno H.

En otras realizaciones determinadas, R^{3a} y R^{4a} son H y R^{3b} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, al menos uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} es H. En algunas realizaciones, cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son H.

En algunas realizaciones, R^{3a} es -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son H.

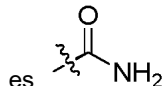
En otras realizaciones, R^{4a} es -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3a} , R^{3b} y R^{4b} son H.

En otras realizaciones, R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

En aún más realizaciones, R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En otras realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico. En otras realizaciones, R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

Aún en otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el aminilcarbonilo



es $-C(=O)NH_2$. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es ciano. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es -OH. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es hidroxilalquilo, por ejemplo hidroxilmetilo.

En algunas realizaciones de cualquiera de los anteriores compuestos (por ejemplo, los compuestos de estructuras (II'a), (II'b), (II'c), (II'd) o (II'e)), R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre H y halo, por ejemplo en algunas otras realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente entre halo, tal como cloro y flúor, y R^{2c} es H. En algunas realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo, R^{2a} es cloro, R^{2b} es flúor y R^{2c} es H. En otras realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo, uno de R^{3a} o R^{2b} es halo, tal como cloro o flúor, y el otro uno de R^{3a} o R^{2b} es H.

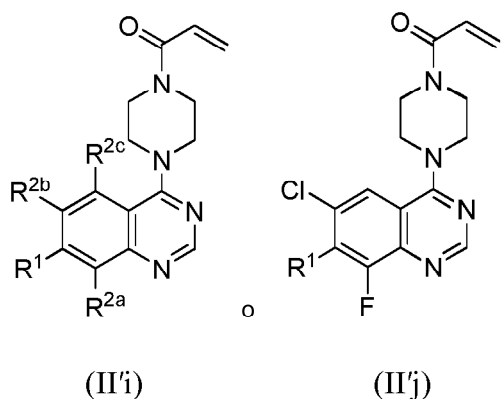
En algunas realizaciones de cualquiera de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, haloalquilo C_1-C_6 es CF_3 (por ejemplo, cuando uno o más de R^{2a} , R^{2b} o R^{2c} son haloalquilo C_1-C_6).

En algunas realizaciones m^1 es 1. En otras realizaciones m^1 es 2. En aún más realizaciones, m^1 es 3. En diferentes realizaciones, m^2 es 1. En algunas otras realizaciones, m^2 es 2. En aún otras realizaciones más, m^2 es 3.

En algunas otras realizaciones particulares de cualquiera de los compuestos anteriores, m^1 es 1, y m^2 es 1. En otras realizaciones, m^1 es 1 y, m^2 es 2. En otras realizaciones más m^1 es 2 y m^2 es 2. En más realizaciones, m^1 es 1 y m^2 es 3.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, cada uno de G^1 y G^2 se selecciona independientemente entre N y CH. En algunas realizaciones, al menos uno de G^1 o G^2 es N. En algunas realizaciones, cada uno de G^1 y G^2 es N. En algunas realizaciones, cada uno de G^1 y G^2 es N y m^1 y m^2 son cada uno 2. En algunas otras realizaciones, al menos uno de G^1 o G^2 es CH. En otras realizaciones, cada uno de G^1 y G^2 es CH.

Por ejemplo, en otras realizaciones los compuestos tienen una de las siguientes estructuras (II'i) o (II'j):



donde R^1 , R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} son como se definen de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones.

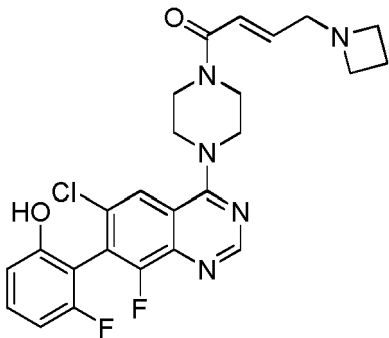
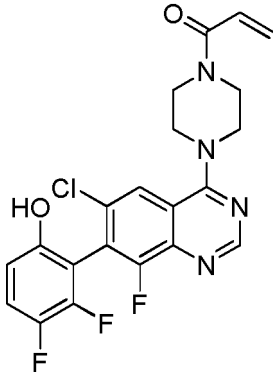
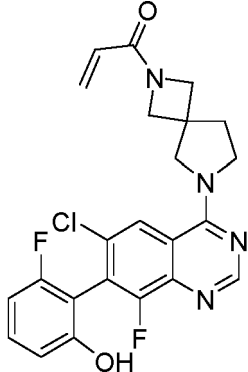
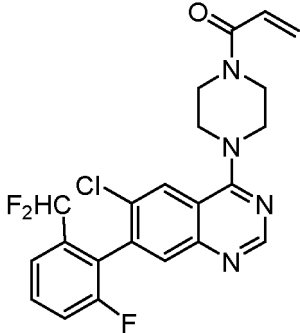
Algunas realizaciones de los compuestos incluyen más de un estereoisómero. Otras realizaciones están dirigidas a un solo estereoisómero. En algunas realizaciones, los compuestos son racémicos (por ejemplo, una mezcla de atropisómeros), mientras que en otras realizaciones los compuestos son sustancialmente un solo isómero, por ejemplo, un atropisómero sustancialmente purificado.

En diversas realizaciones diferentes, el compuesto de estructura (II'a) tiene una de las estructuras indicadas en la Tabla 3 a continuación. Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon y analizaron cada uno por espectrometría de masas y/o RMN 1H . Los datos experimentales de espectrometría de masas se incluyen en la Tabla 3. Los procedimientos sintéticos a modo de ejemplo se describen con más detalle a continuación en los ejemplos. Los métodos generales mediante los cuales se pueden preparar los compuestos se proporcionan a continuación y se indican en la Tabla 3.

Tabla 3
Compuestos representativos de estructura (II)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
II-1		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona	R	530,2

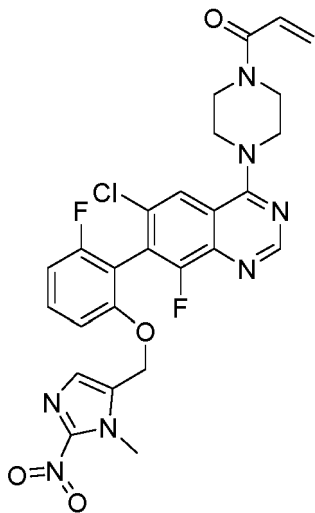
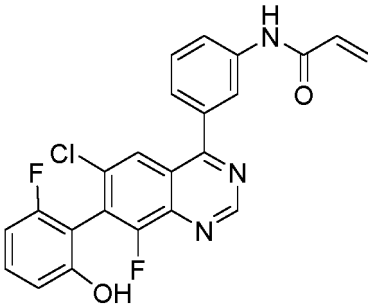
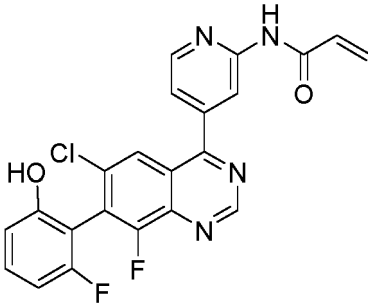
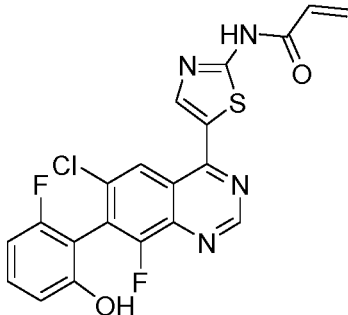
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
II-2		(E)-4-(azetidin-1-il)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	R	500,2
II-3		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	449,1
II-4		1-(6-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)prop-2-en-1-ona	S	457,15
II-5		1-(4-(6-cloro-7-(2-(difluorometil)-6-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	447,10

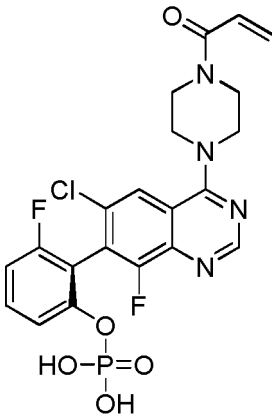
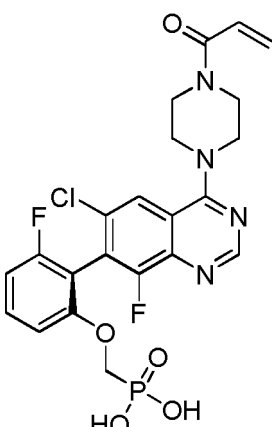
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
II-6		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona	R	525,30
II-7		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona	S	445,15
II-8		1-(2-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)prop-2-en-1-ona	S	457,10
II-9		1-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	S	431,10

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
II-10		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-((1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)metoxi)fenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	S	570,15
II-11		N-(3-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)fenil)acrilamida	T	438,15
II-12		N-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piridin-2-il)acrilamida	T	439,10
II-13		N-(5-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)tiazol-2-il)acrilamida	T	445,00

(continuación)

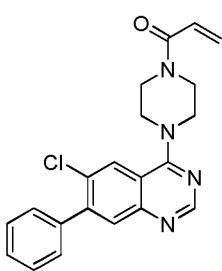
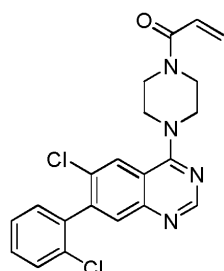
N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
II-14		dihidrogenofosfato de (S)-2-(4-(4-acriolipiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenilo	R	511,0
II-15		ácido (S)-(2-(4-(4-acriolipiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenoxi)metilfosfónico	R	541,1*

* M+Na⁺

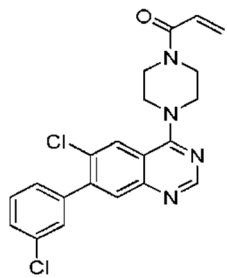
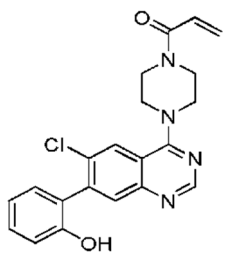
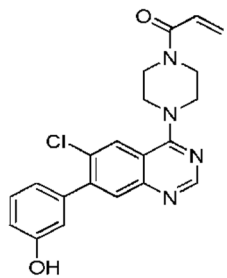
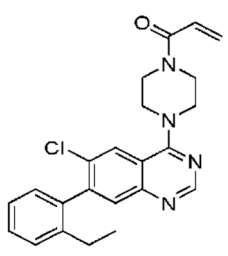
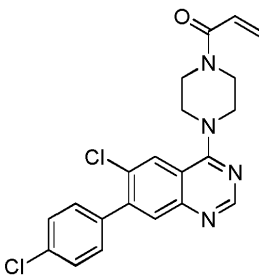
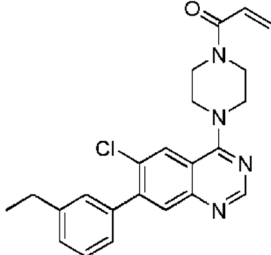
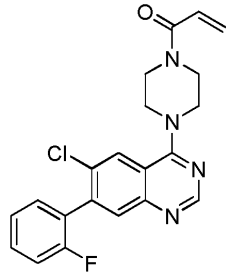
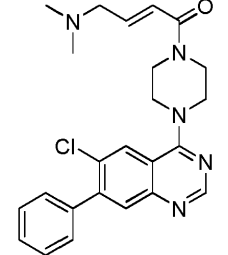
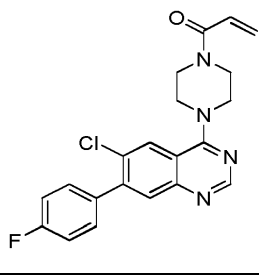
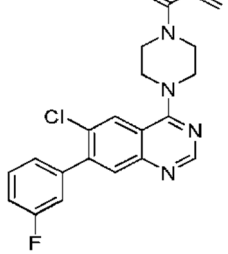
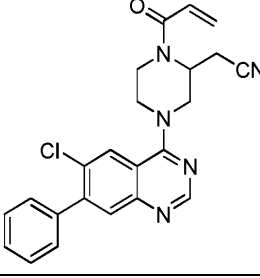
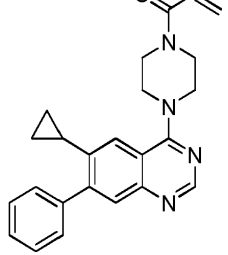
En varias realizaciones diferentes de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de estructura (II'a), los compuestos ilustrados en la Tabla 4 están excluidos de la invención.

5

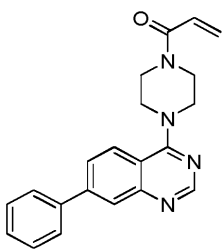
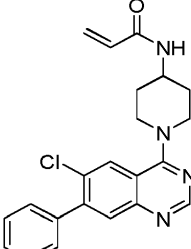
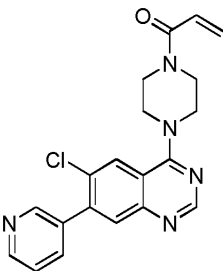
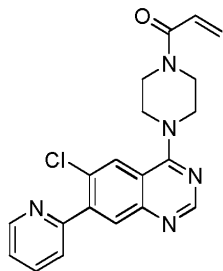
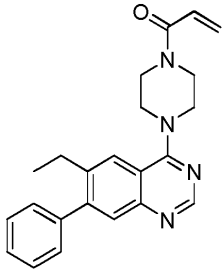
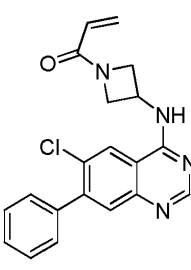
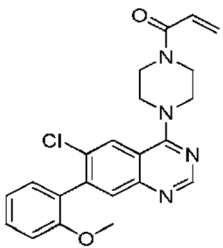
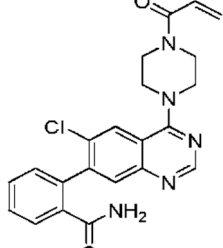
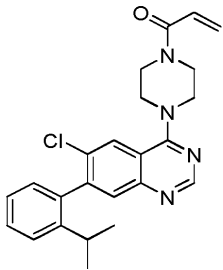
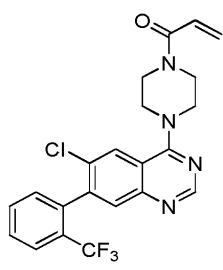
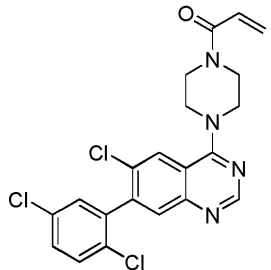
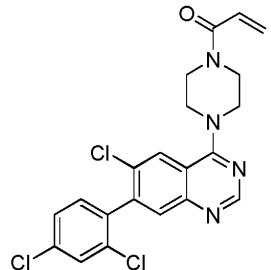
Tabla 4
Compuestos excluidos de determinadas realizaciones

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-1		1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-2		1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

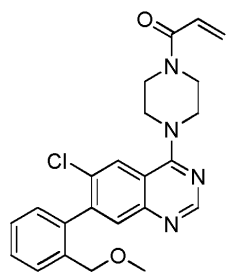
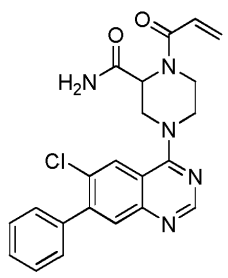
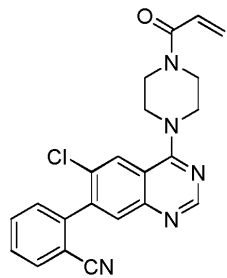
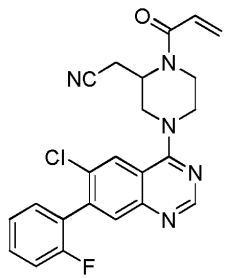
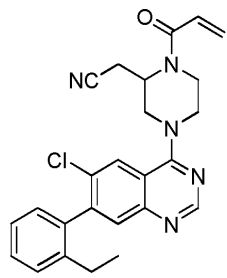
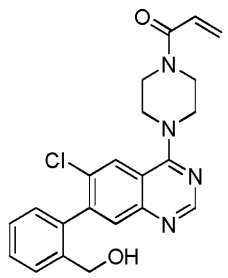
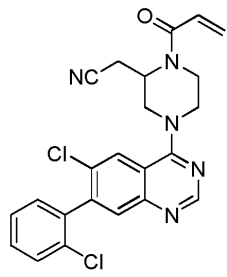
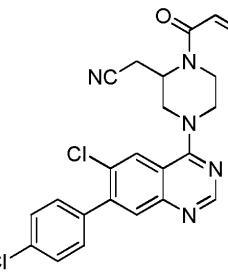
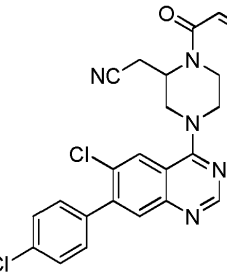
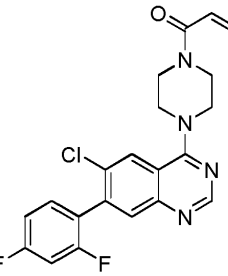
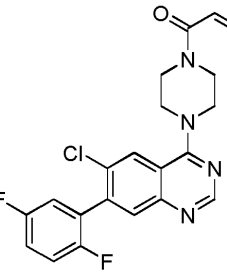
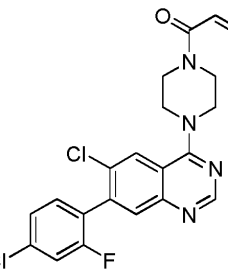
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-3		1-(4-(6-cloro-7-(3-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-4		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-5		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-6		1-(4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-7		1-(4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-8		1-(4-(6-cloro-7-(3-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-9		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-10		(E)-1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
2-11		1-(4-(6-cloro-7-(4-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-12		1-(4-(6-cloro-7-(3-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-13		2-(1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo	2-14		1-(4-(6-(ciclopropil)-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-15		1-(4-(7-fenilquinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-16		N-(1-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperidin-4-il) acrilamida
2-17		1-(4-(6-cloro-7-(piridin-3-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-18		1-(4-(6-cloro-7-(piridin-2-il) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-19		1-(4-(6-etil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-20		1-(3-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-ilamino)azetidín-1-il) prop-2-en-1-ona
2-21		1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxifenil) quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-22		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il) benzamida
2-23		1-(4-(6-cloro-7-(2-isopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-24		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-25		1-(4-(6-cloro-7-(2,5-diclorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-26		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-diclorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-27		1-(4-(6-cloro-7-(2-(metoximetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-28		1-acrilolil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il) piperazin-2-carboxamida
2-29		2-(4-(4-acrilolil piperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo	2-30		2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-2-il)acetoniitrilo
2-31		2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il) piperazin-2-il)acetoniitrilo	2-32		1-(4-(6-cloro-7-(2-(hidroximetil)fenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-33		2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-2-il)acetoniitrilo	2-34		2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-2-il)acetoniitrilo
2-35		2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-2-il)acetoniitrilo	2-36		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-37		1-(4-(6-cloro-7-(2,5-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-38		1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

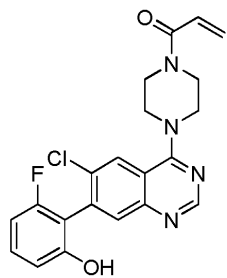
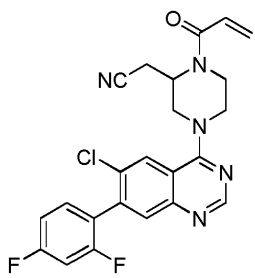
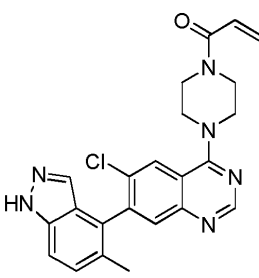
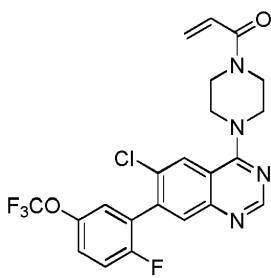
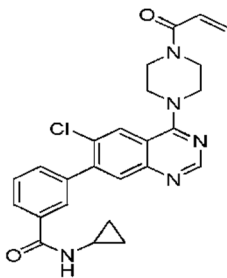
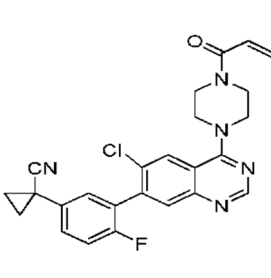
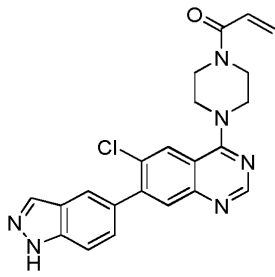
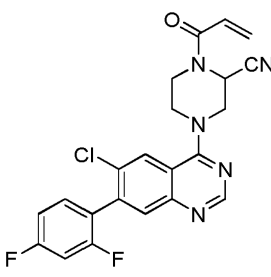
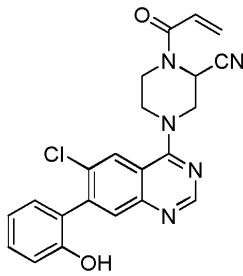
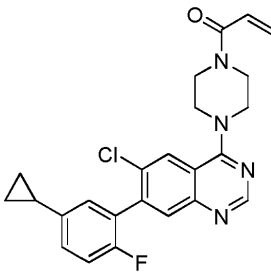
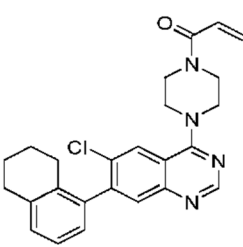
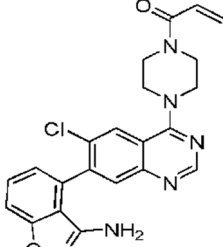
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-39		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-40		1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-41		1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-42		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-43		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)-4-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-44		1-acrilil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida
2-45		1-acrilil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)-4-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida	2-46		1-(4-(6-cloro-7-(5-fluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-47		1-(4-(6-cloro-7-(naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-48		1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-49		2-(1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo	2-50		1-(4-(6-cloro-7-(2-ciclopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-51		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-52		1-(4-(7-(benzo[d]oxazol-7-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-53		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzoniitrilo	2-54		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida
2-55		1-(4-(6-cloro-7-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-56		1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-57		1-(4-(6-cloro-7-(2-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-58		1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-59		1-(4-(6-cloro-7-(isoquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-60		4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-6-carboniitrilo

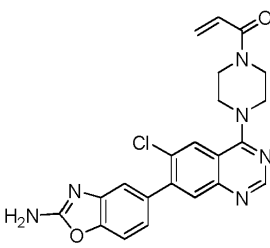
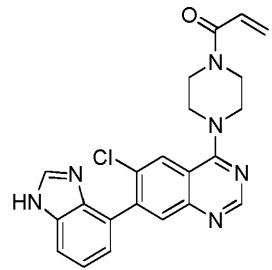
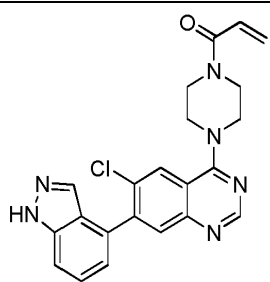
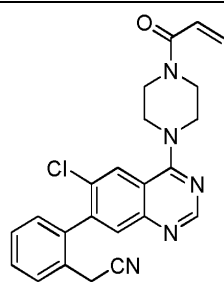
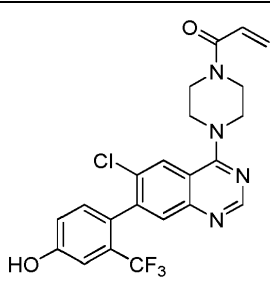
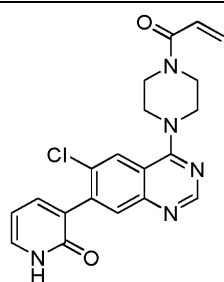
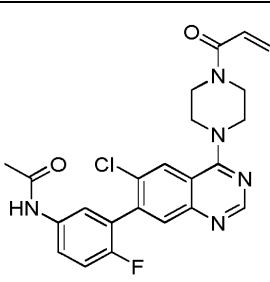
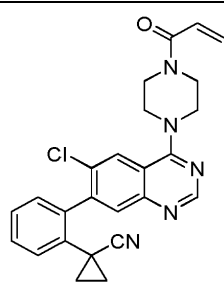
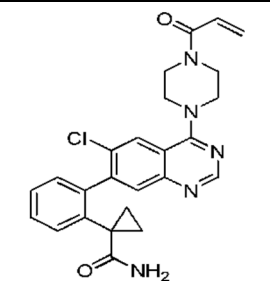
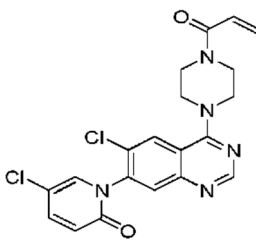
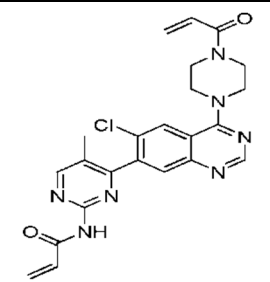
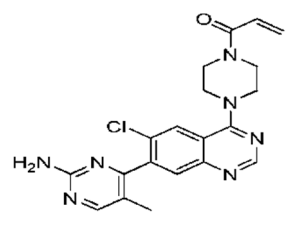
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-61		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-62		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo
2-63		1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-64		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-65		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-N-ciclopropilbenzamida	2-66		1-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrilo
2-67		1-(4-(6-cloro-7-(1 H-indazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-68		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo
2-69		1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo	2-70		1-(4-(6-cloro-7-(5-ciclopropil-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-71		1-(4-(6-cloro-7-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-72		1-(4-(7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

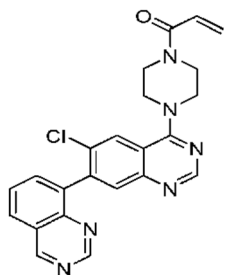
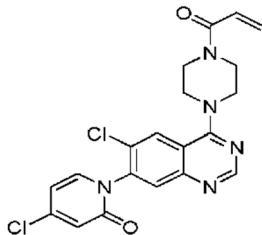
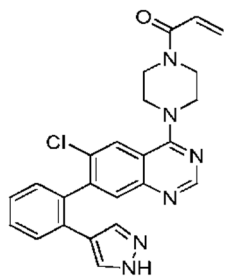
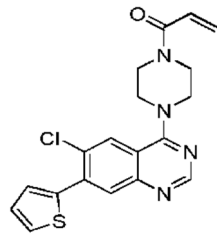
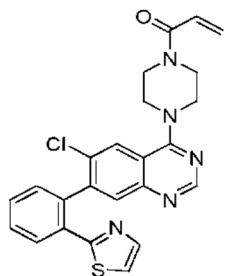
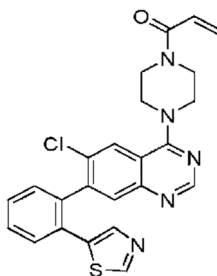
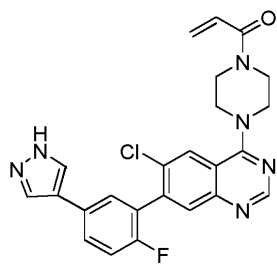
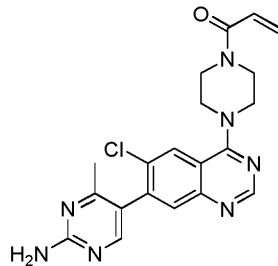
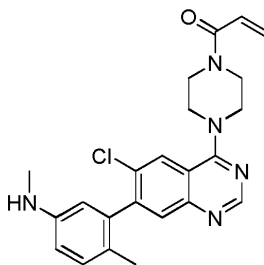
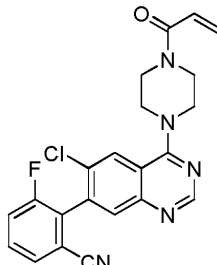
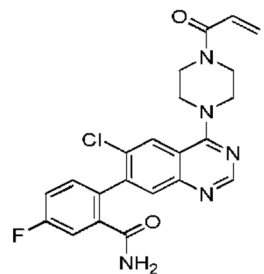
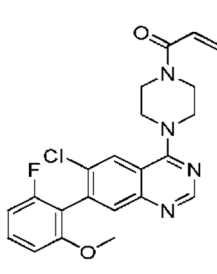
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-73		1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-74		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-75		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-76		1-(4-(6-cloro-7-(2-etinilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-77		3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida	2-78		1-(4-(6-cloro-7-(2-(ciclopropilmetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-79		1-(4-(7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-80		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-81		4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)indolin-2-ona	2-82		2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)acetamida
2-83		1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-6-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-84		1-(4-(7-(2-hidroxi-6-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-85		1-(4-(7-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona	2-86		1-(4-(7-(1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona
2-87		1-(4-(6-chloro-7-(1H-indazol-4-yl)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona	2-88		2-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)fenil)acetonitrilo
2-89		1-(4-(6-chloro-7-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona	2-90		3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)piridin-2(1H)-ona
2-91		N-(3-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-4-fluorofenil)acetamida	2-92		1-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)fenil)ciclopropanocarbonitrilo
2-93		1-(2-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)fenil)ciclopropanocarbamida	2-94		1-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-5-cloropiridin-2(1H)-ona
2-95		N-(4-(4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloroquinazolin-7-yl)-5-metilpirimidin-2-yl)acrilamida	2-96		1-(4-(7-(2-amino-5-metilpirimidin-4-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ona

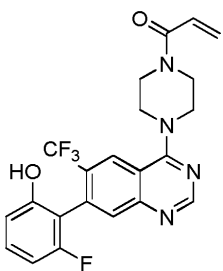
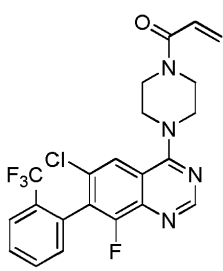
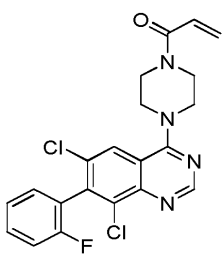
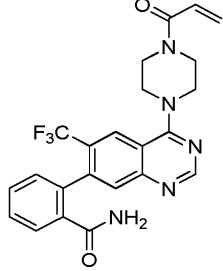
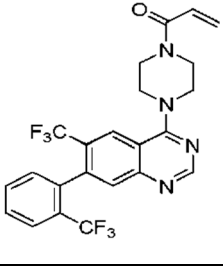
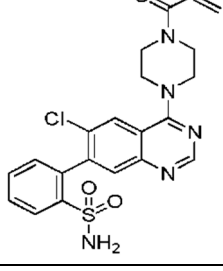
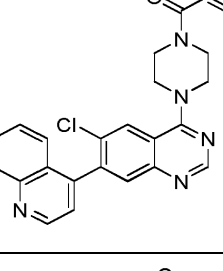
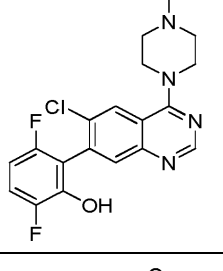
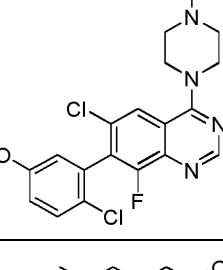
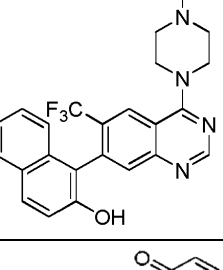
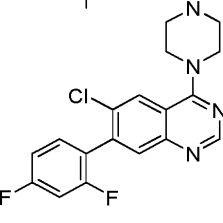
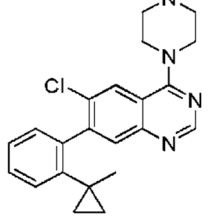
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-97		1-(4-(6-cloro-7,8'-biquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-98		1-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-cloropiridin-2(1H)-ona
2-99		1-(4-(7-(2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-100		1-(4-(6-cloro-7-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-101		1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-102		1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-5-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-103		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-104		1-(4-(7-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-105		1-(4-(6-cloro-7-(2-metil-5-(metilamino)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-106		2-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzonitrilo
2-107		2-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-fluorobenzamida	2-108		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

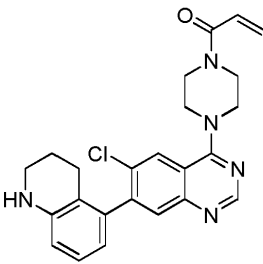
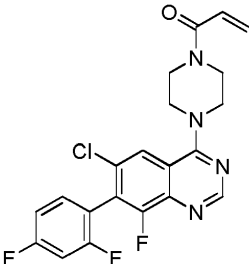
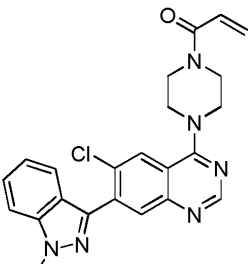
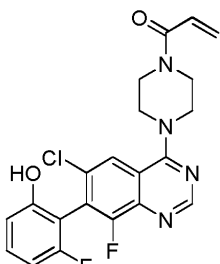
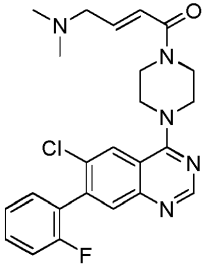
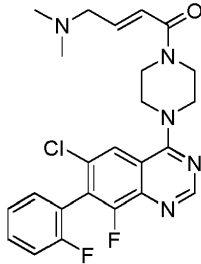
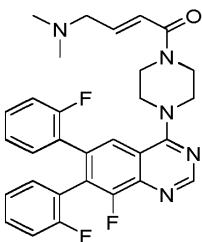
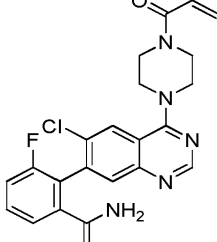
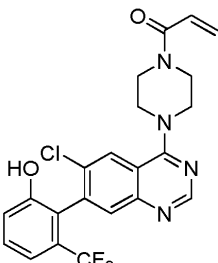
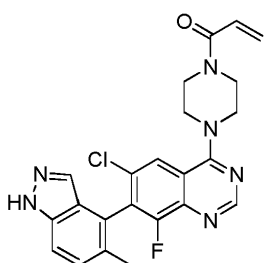
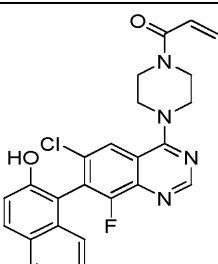
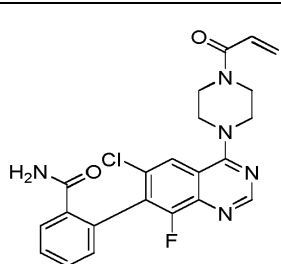
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-109		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-110		2-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida
2-111		1-(4-(7-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-112		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-113		1-(4-(6-cloro-7-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-114		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-115		1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-116		1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-117		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-118		5-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
2-119		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-120		1-(4-(7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

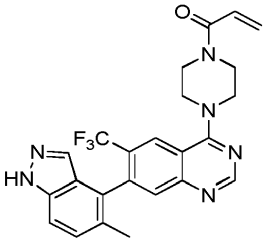
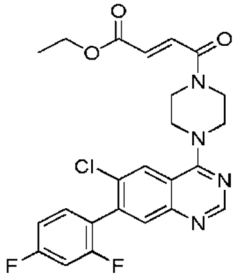
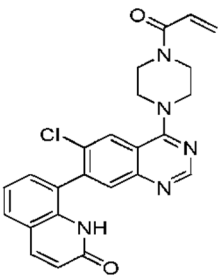
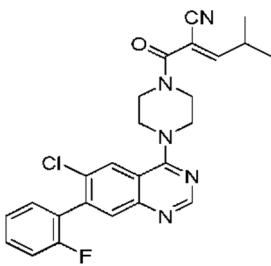
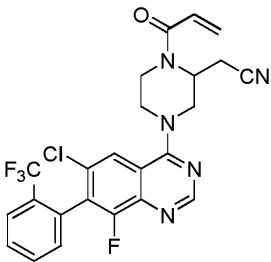
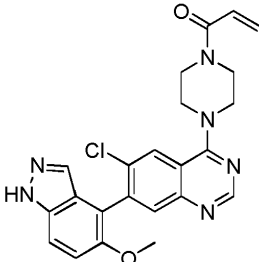
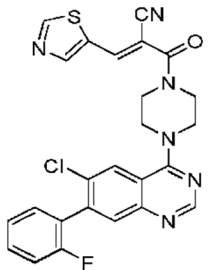
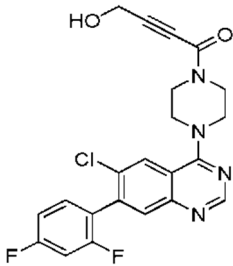
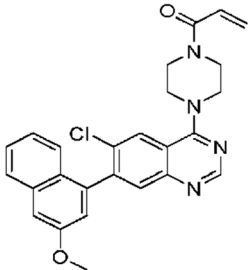
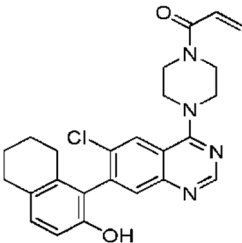
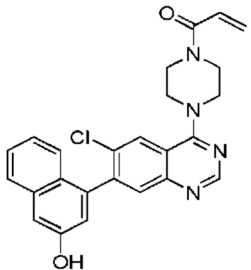
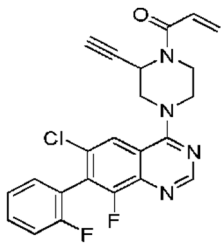
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-121		1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-122		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-123		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-124		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-7-il)benzamida
2-125		1-(4-(6-(trifluorometil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-126		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzenosulfonamida
2-127		1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-128		1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-129		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-130		1-(4-(7-(2-hidroxinaftalen-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-131		(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	2-132		1-(4-(6-cloro-7-(2-(1-metilciclopropil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

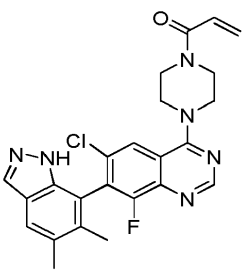
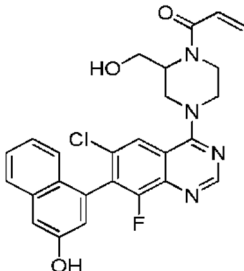
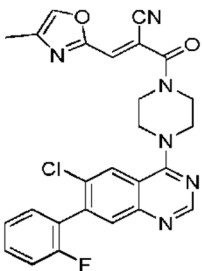
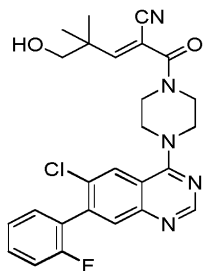
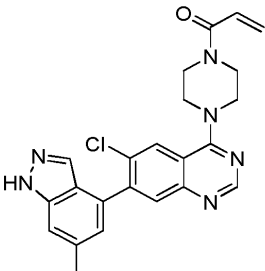
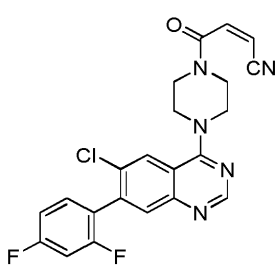
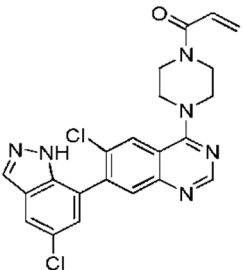
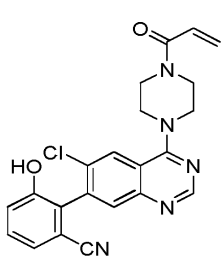
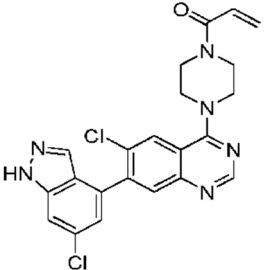
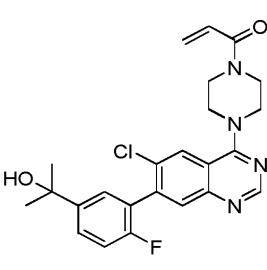
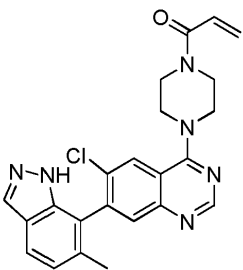
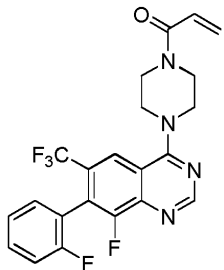
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-133		1-(4-(6-cloro-7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-134		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-135		1-(4-(6-cloro-7-(1-metil-1H-indazol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-136		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-137		(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	2-138		(E)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
2-139		(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(8-fluoro-6,7-bis(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	2-140		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzamida
2-141		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-142		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-143		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-hidroxi-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-144		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)benzamida

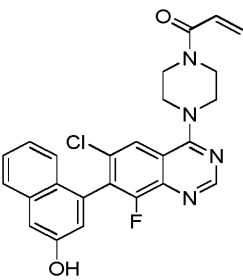
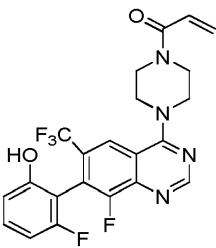
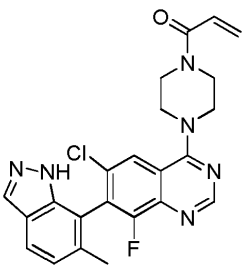
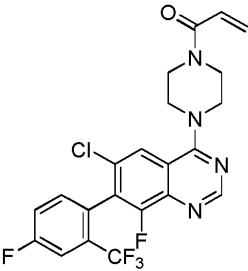
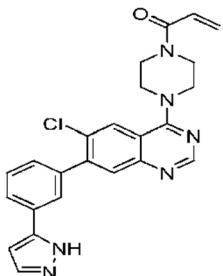
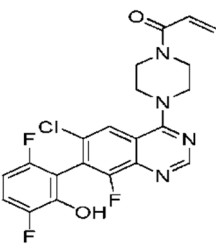
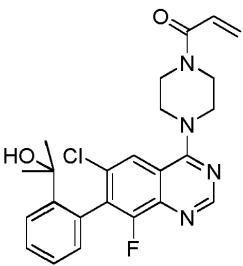
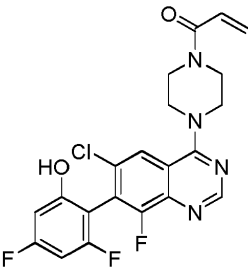
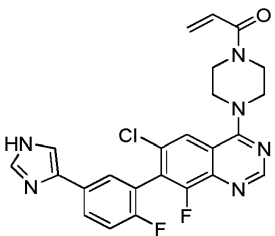
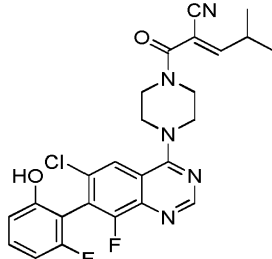
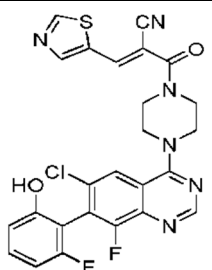
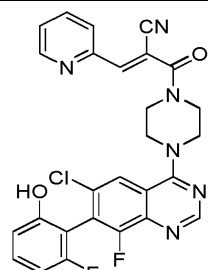
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-145		1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-146		4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo
2-147		8-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)quinolin-2(1H)-ona	2-148		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enenitrilo
2-149		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	2-150		1-(4-(6-cloro-7-(5-metoxi-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-151		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acrilonitrilo	2-152		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxi-2-in-1-ona
2-153		1-(4-(6-cloro-7-(3-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-154		1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-155		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-156		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-157		1-(4-(6-cloro-7-(5,6-dimetil-1H-indazol-7-il)-8-fluoroquinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-158		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il) quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)pipe-razin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-159		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quina-zolin-4-il) piperazin-1-carbonil)-3-(4-metiloxazo 1-2-il)acrilonitrilo	2-160		(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-carbonil)-5-hidroxi-4,4-dimetilpent-2-enenitrilo
2-161		1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-162		(Z)-4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enenitrilo
2-163		1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-164		2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-hidroxibenzonitrilo
2-165		1-(4-(6-cloro-7-(6-cloro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-166		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-167		1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-168		1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)qui-nazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-169		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-170		1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-171		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-172		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-173		1-(4-(7-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-174		1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-175		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-176		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-177		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-5-(1H-imidazol-4-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-178		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enenitrilo
2-179		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acrilonitrilo	2-180		(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(piridin-2-il)acrilonitrilo

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-181		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-182		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-metoxi-6-metilphenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-183		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(1H-indol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-184		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-185		1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-186		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-187		2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	2-188		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
2-189		1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-190		1-(4-(6,8-difluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-191		1-(4-(6,8-difluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-192		1-(4-(6,8-difluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

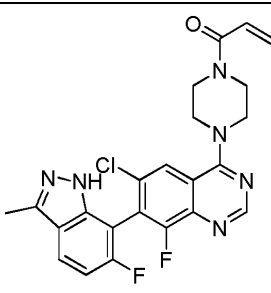
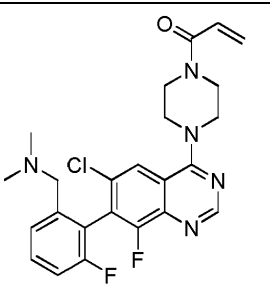
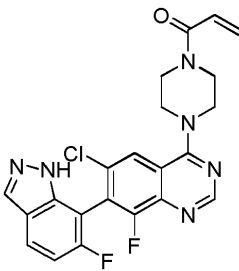
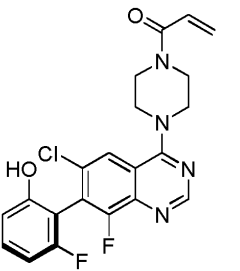
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-193		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	2-194		1-(4-(6-cloro-8-metoxi-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-195		1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-196		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-197		1-(4-(6-cloro-7-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-198		(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
2-199		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-200		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona
2-201		1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-202		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-203		1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-204		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-205		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	2-206		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-207		(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona	2-208		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-209		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-210		(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
2-211		1-(4-(6-cloro-7-(3-(difluorometil)naftalen-1-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-212		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-213		1-(4-(6-cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-214		1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-215		1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-216		(S)-1-(4-(6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

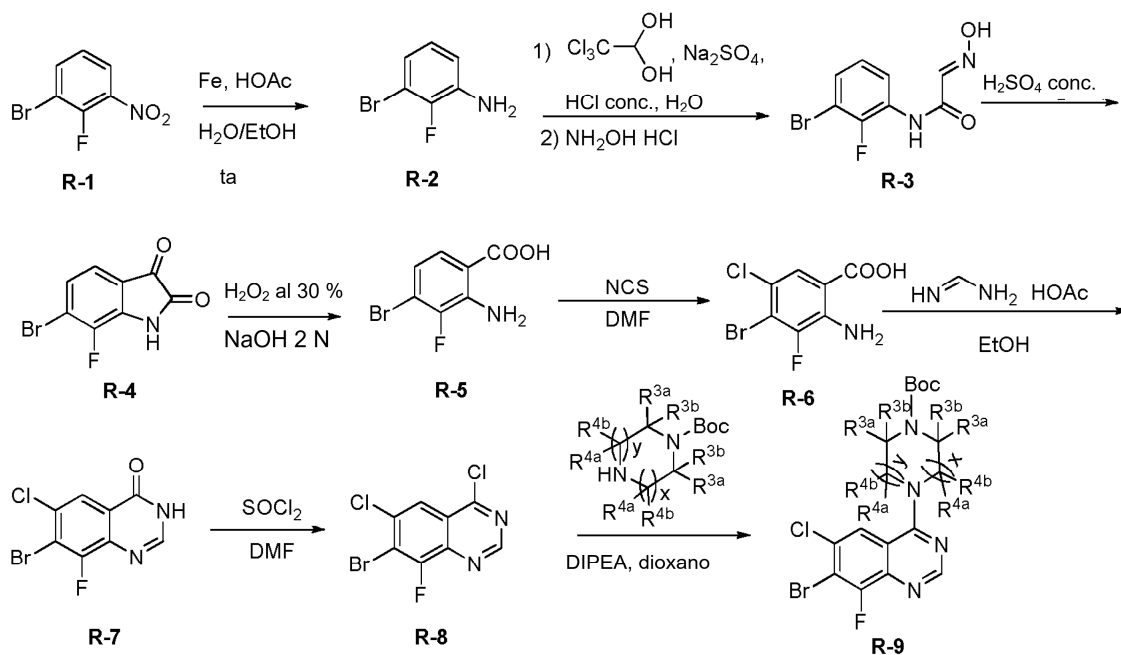
(continuación)

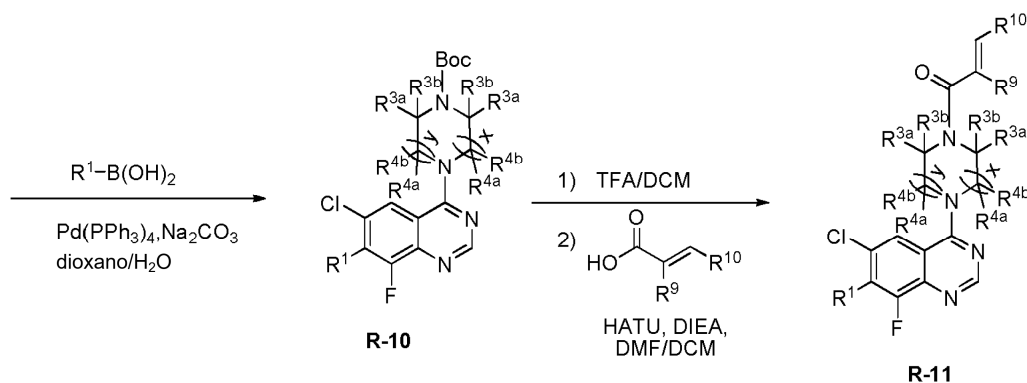
N.º	Estructura	Nombre	N.º	Estructura	Nombre
2-217		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-218		1-(4-(6-cloro-7-(2-((dimetilamino)m etil)-6-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
2-219		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	2-220		(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Los esquemas de reacción generales siguientes ilustran los métodos a modo de ejemplo para fabricar los compuestos de los compuestos de estructura (II'a)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entiende que el experto en la materia puede ser capaz de fabricar estos compuestos por métodos similares o combinando otros métodos conocidos por el experto en la materia. También se entiende que un experto en la materia sería capaz de preparar, de manera similar a la que se describe a continuación, otros compuestos de estructura (II'a) que no están específicamente ilustrados a continuación usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de síntesis según sea necesario. En general, pueden obtenerse componentes de partida de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o bien pueden sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o pueden prepararse como se describe en la presente invención.

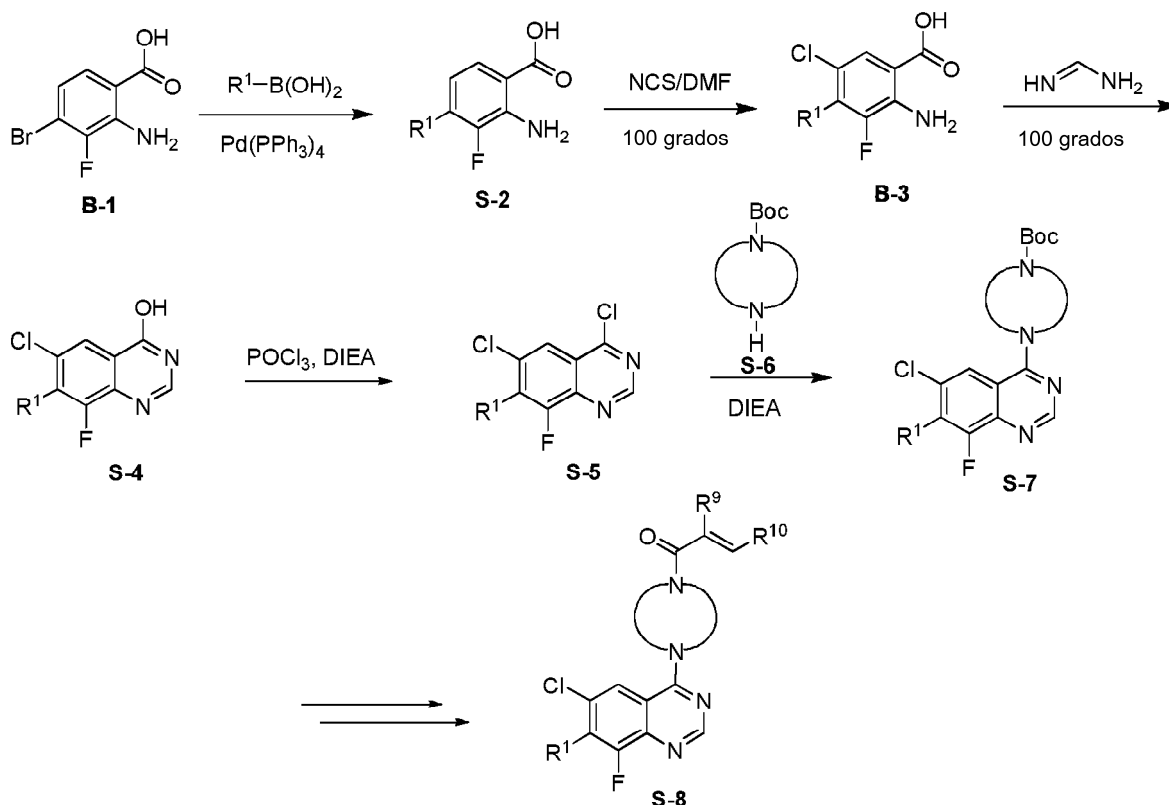
Esquema de reacción general 18





Las realizaciones del compuesto de estructura (II'a) (por ejemplo, el compuesto R-11) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción general 18 ("Método R"), donde R^1 , R^9 y R^{10} son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 18, los compuestos de estructura R-1 se adquieren de fuentes comerciales y se reducen en condiciones apropiadas para formar anilina R-2. Después, R-2 se trata con 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol y sulfato sódico para producir R-3, que posteriormente se cicla por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado. La oxidación de apertura del anillo de R-4 produce R-5, que puede clorarse opcionalmente para producir R-6 cuando se desea un sustituyente cloro en la posición R^{2b}. La ciclación de R-6 proporciona R-7, que después se trata con cloruro de tionilo para proporcionar R-8. Después, el compuesto R-8 se hace reaccionar con piperazina mono-boc para proporcionar R-9. El resto R^1 deseado se instala mediante química Suzuki para proporcionar R-10. La desprotección de R-10, seguido de la reacción con un ácido acrílico apropiado en condiciones de acoplamiento de amida, entonces produce R-11.

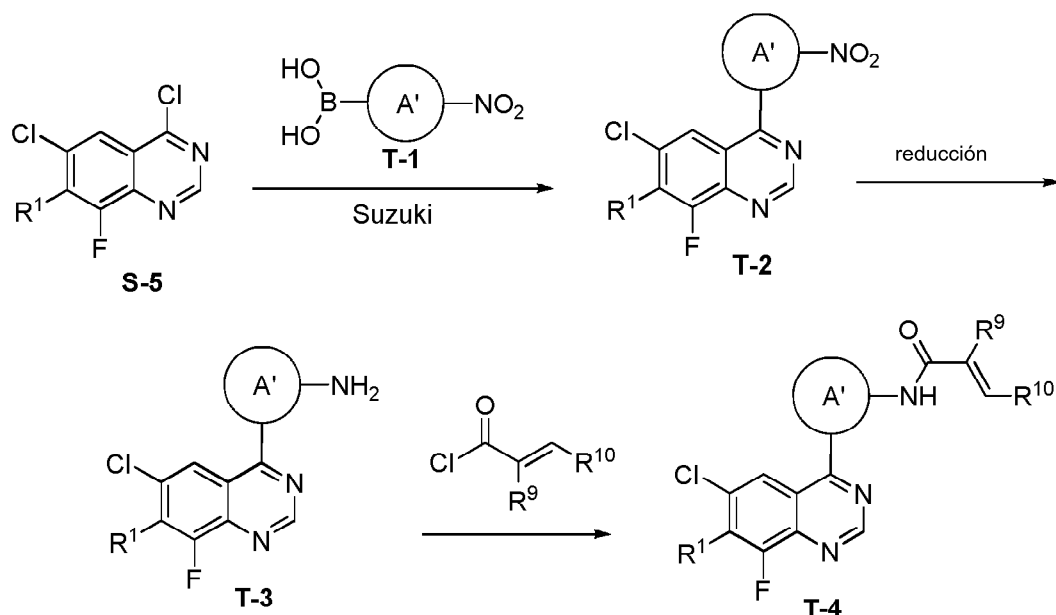
Esquema de reacción general 19



Las realizaciones del compuesto de estructura (II'a) (por ejemplo, el compuesto S-8) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción general 19 ("Método S"), donde R^1 , R^9 y R^{10} son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 19, los compuestos de estructura S-1 se adquieren de fuentes comerciales y se tratan en condiciones de Suzuki para producir S-2. La cloración de S-2 con N-clorosuccinimida produce S-3, que se cicla a quinazolinol S-4. La cloración de S-4 y la reacción con un heterociclo apropiado (por ejemplo, monocíclico o espirocíclico representado por S-6) o amina sustituida (no ilustrada) produce S-

7. El tratamiento de S-7 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente produce S-8.

Esquema de reacción general 20



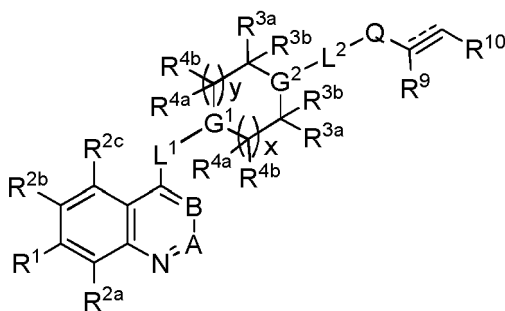
5

Las realizaciones del compuesto de estructura (II'a) (por ejemplo, el compuesto T-4) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción general 20 ("Método T"), donde A', R¹, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 20, los compuestos de estructura S-5 se preparan de acuerdo con el Esquema de reacción general 2. El acoplamiento de Suzuki de B-5 con T-1 produce T-2, que puede reducirse a amina T-3. La acilación de T-3 en condiciones apropiadas produce T-4.

10

Compuestos de Estructura (IIIa)

15 En otras realizaciones más, los compuestos tienen la siguiente estructura (IIIa):



(IIIa)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

20

A es CH o N;

B es N o CR¹;

G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁵;

25

L² es un enlace o alquileo;

R' es H, ciano, alquilo, cicloalquilo, amino, aminilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi, alquilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilalquilaminilo, carboxialquilo, alquilcarbonilaminilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo o aminilcarbonilalquilo;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

30

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, alquínilo C₁-C₆, alquénilo C₁-

C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilo, heteroarilo o arilo; R^{2c} es H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo, alquinilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilo, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar oxo, un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar oxo, un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R⁵ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicilalquilo;

x e y son independientemente números enteros que varían de 0 a 2;

\equiv representa un enlace doble o triple;

Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

R⁸ es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;

cuando \equiv es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alc oxycarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y

cuando \equiv es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo,

donde cada aparición de alquileo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicilo, alquilaminilo, haloalquilo, alcoxi, alc oxialquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, y los anillos carbocíclico heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes a menos que se indique otra cosa; donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y siempre que al menos una aparición de R^{3a},

R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} no sea H, y siempre que cuando R¹ es indazolilo o naftilo y uno de R^{3a} o R^{3b} es metilo, dimetilaminometilo o hidroximetilo, entonces al menos una aparición adicional de R^{3a} o R^{3b} o al menos una aparición de R^{4a} o R^{4b} no sea H.

En diferentes realizaciones de compuestos de estructura (III):

A es N o CH:

B es N, CH o C-CN;

G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁵;

L² es un enlace o alquileo;

R¹ es arilo o heteroarilo;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo, heteroarilo o arilo;

R^{2c} es H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar oxo, un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar oxo, un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, alc oxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo,

y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^5 es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilalquilo;

x e y son independientemente números enteros que varían de 0 a 2; y

E es un resto electrófilo capaz de formar un enlace covalente con el resto cisteína en la posición 12 de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C,

donde cada aparición de alquileo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilaminilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, hereociclilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, y los anillos carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes a menos que se indique otra cosa; y

siempre que al menos una aparición de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} no es H, y siempre que cuando R^1 es indazolilo o naftilo y uno de R^{3a} o R^{3b} es metilo o hidroximetilo, entonces al menos una aparición adicional de R^{3a} o R^{3b} o al menos una aparición de R^{4a} o R^{4b} no sea H.

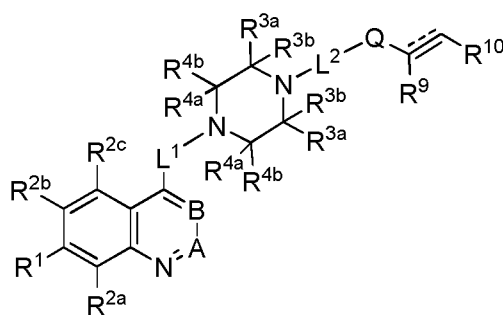
En algunas realizaciones diferentes, B es N. En otras realizaciones, B es C-CN. En otras realizaciones, B es CH.

En realizaciones aún diferentes, A es N. En más realizaciones, A es CH.

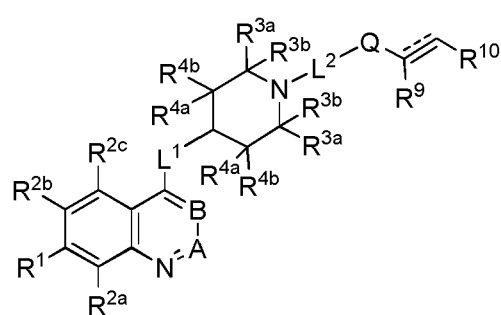
En algunas de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-NR^8S(=O)_2-$.

En alguna otra de las realizaciones anteriores, Q es $-C(=NR^{8'})-$, donde $R^{8'}$ es H, $-OH$, $-CN$ o alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, $R^{8'}$ es H. En otras realizaciones, $R^{8'}$ es $-CN$. En otras realizaciones, $R^{8'}$ es $-OH$.

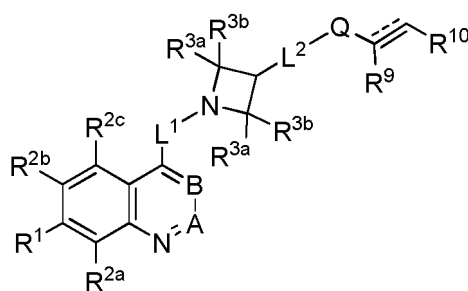
Por consiguiente, en algunas realizaciones, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf) o (IIIg):



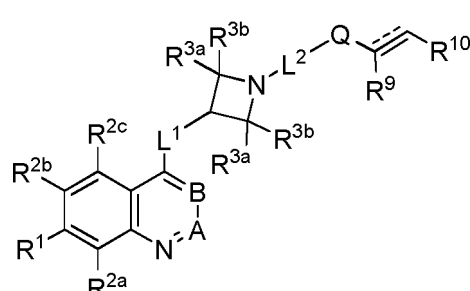
(IIIb)



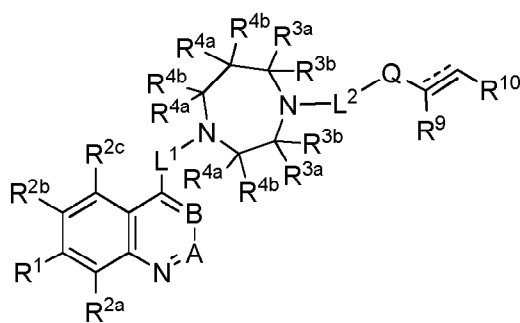
(IIIc)



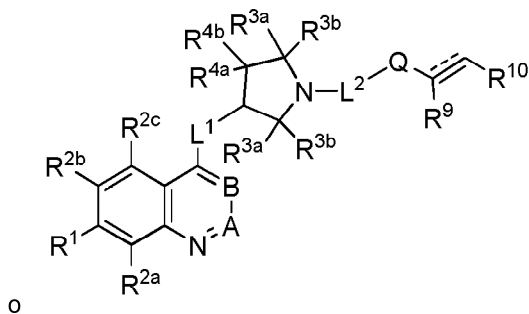
(IIId)



(IIIe)



(III f)



(III g)

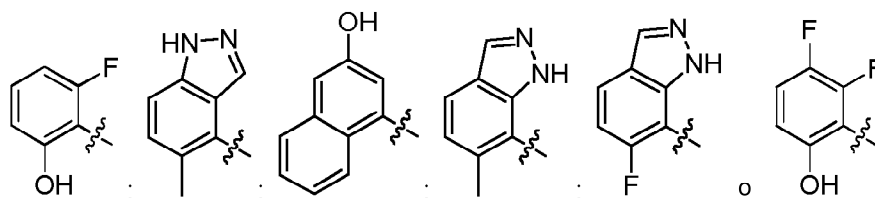
En algunas realizaciones, el compuesto tiene una de las estructuras (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (III f) o (IIIg).

- 5 En cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de estructura (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (III f) o (IIIg) B es N. En algunas otras de las realizaciones anteriores de los compuestos de estructura (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (III f) o (IIIg), B es C-CN. En cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de estructura (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (III f) o (IIIg) B es CH. En cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de estructura (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (III f) o (IIIg) A es N. En cualquiera de las realizaciones anteriores de los compuestos de estructura (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (III f) o (IIIg) A es CH.

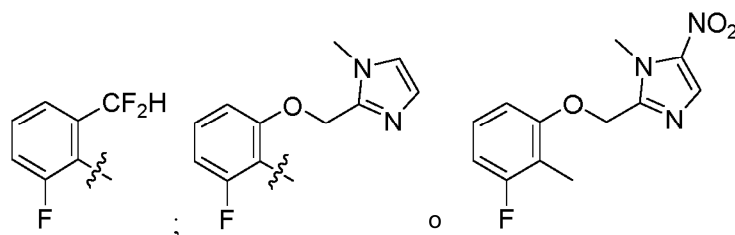
Sin desear quedar ligados a teoría alguna, Los solicitantes creen que la selección correcta del sustituyente R¹ puede desempeñar un papel en la actividad inhibidora de los compuestos (por ejemplo, frente a KRAS, HRAS o NRAS G12C). En algunas realizaciones, R¹ es arilo o heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo o heterociclilo alifático), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de interactuar de forma reversible con la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas realizaciones, R¹ tiene alta afinidad hacia KRAS, HRAS o NRAS y es altamente específico hacia G12C KRAS, HRAS o NRAS. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de interacción hidrófoba con KRAS, HRAS o NRAS G12C. En algunas realizaciones, R¹ es capaz de formar enlaces de hidrógeno con diversos restos de proteína G12C KRAS, HRAS o NRAS.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es arilo. Por ejemplo en algunas realizaciones al menos una aparición de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} no es H y R¹ es fenilo. En otras realizaciones, R¹ es naftilo. R¹ está sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones específicas, R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ está sustituido con halo, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilalquilooxi o alquilcarboniloxi C₁-C₆ o combinaciones de los mismos. En algunas otras realizaciones, R¹ está sustituido con halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilcarboniloxi C₁-C₆ o combinaciones de los mismos. Incluso en algunas realizaciones más, R¹ está sustituido con flúor o hidroxilo o combinaciones de los mismos.

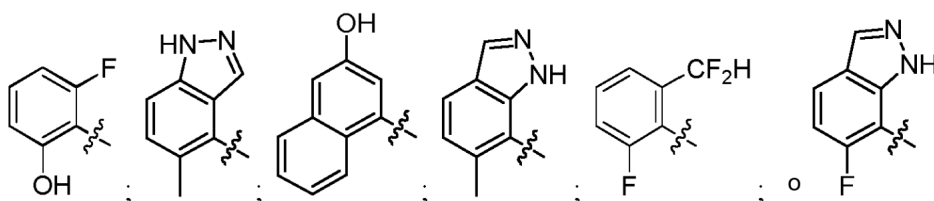
En algunas realizaciones más específicas, R¹ tiene una de las estructuras siguientes:



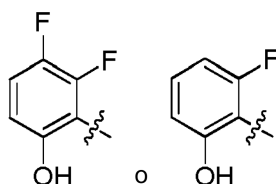
- 35 En algunas realizaciones más específicas, R¹ tiene una de las estructuras siguientes:



En algunas realizaciones más específicas, R¹ tiene una de las estructuras siguientes:



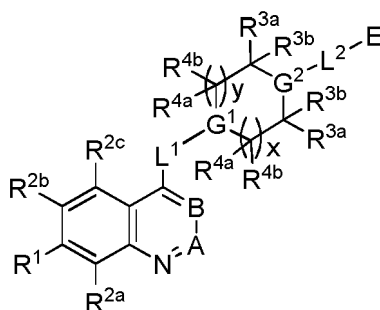
En algunas otras realizaciones, R¹ tiene una de las estructuras siguientes:



En algunas realizaciones diferentes de los compuestos anteriores, R¹ es heteroarilo, por ejemplo un heteroarilo que comprende nitrógeno. En otras realizaciones, R¹ es indazolilo o quinolinilo. En más realizaciones, R¹ es heteroarilo que está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R¹ está sustituido con hidroxilo, halo o alquilo C₁-C₆, o ambos, por ejemplo hidroxilo o alquilo C₁-C₆ o ambos.

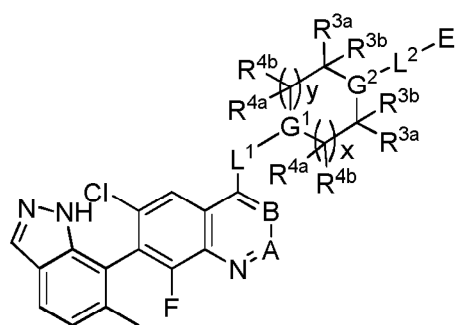
En algunas otras realizaciones de estructura (IIIa), R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, heteroarilo o arilo; y R^{2c} es H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, heteroarilo o arilo. En algunas realizaciones, R^{2a}, R^{2b} y/o R^{2c} are CF₃. En algunas de las anteriores realizaciones, R^{2c} es H. En cualquier otra de las anteriores realizaciones, R^{2a} y R^{2b} son cada uno halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{2a} es flúor, y en otras realizaciones, R^{2b} es cloro. En diferentes realizaciones, R^{2a} es flúor y R^{2b} es cloro.

En algunas realizaciones más específicas, los compuestos tienen la siguiente estructura (IIIh):

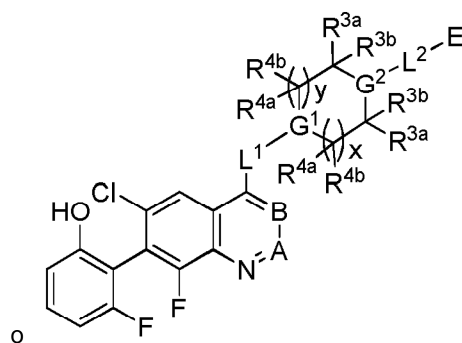


(IIIh)

Por ejemplo, incluso en otras realizaciones diferentes, los compuestos tienen una de las siguientes estructuras (IIIi) o (IIIj):

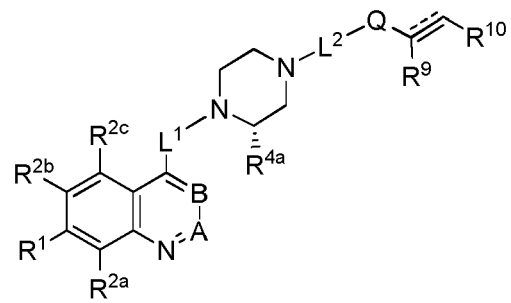
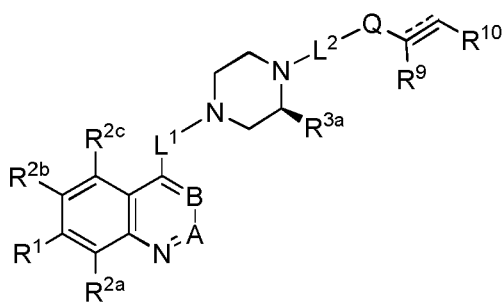
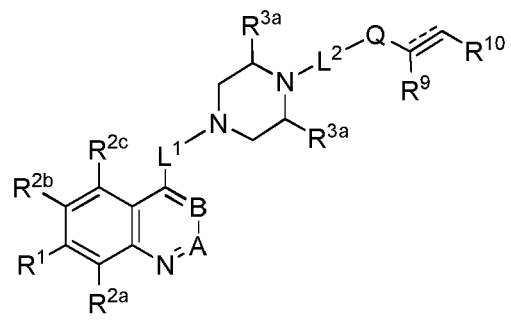
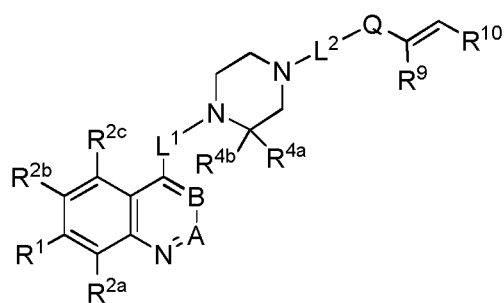
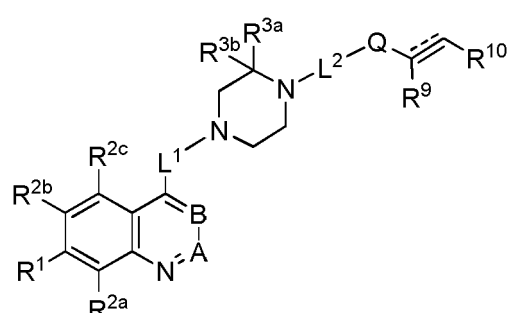
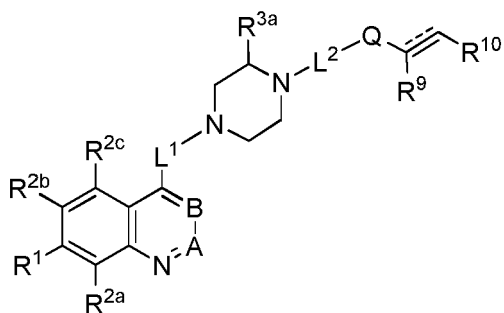


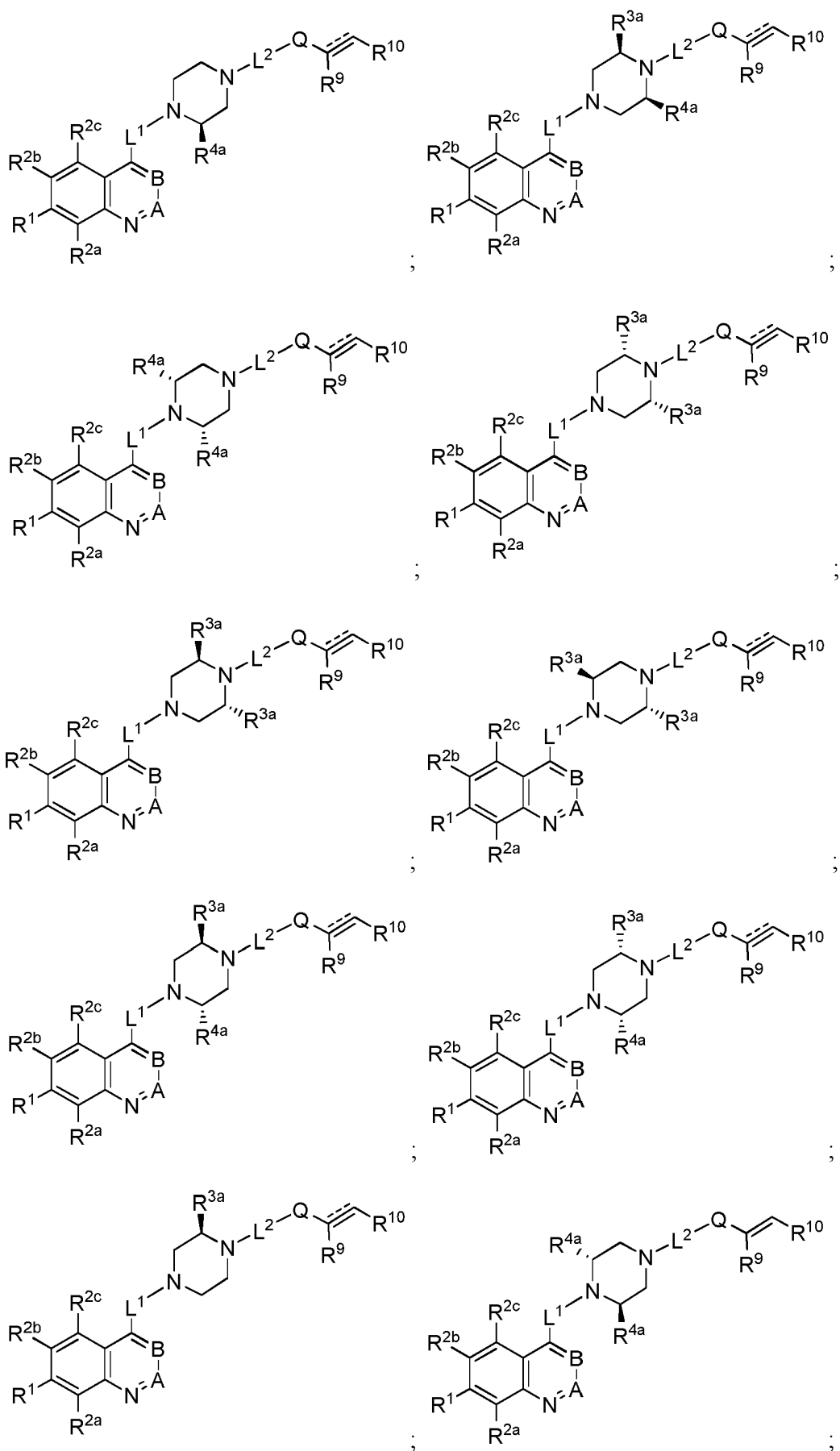
(IIIi)

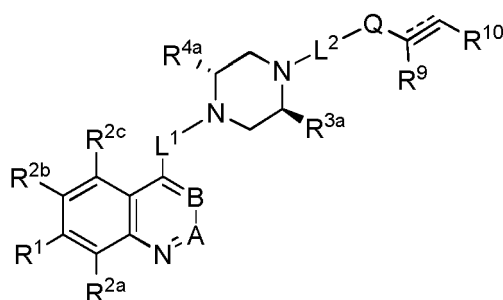
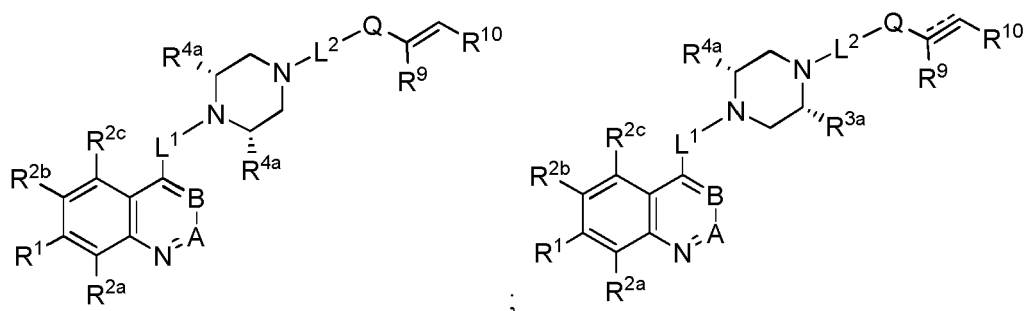


(IIIj)

En otras realizaciones, el compuesto tiene una de las estructuras siguientes:







- 5 donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son independientemente -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquino C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son independientemente -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquino C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo. Por ejemplo, en algunas de las anteriores realizaciones, R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son
10 independientemente alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆ o hidroxilalquilo. En algunas de estas realizaciones, alquilo C₁-C₆ es metilo, etilo o isopropilo.

En otras realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar oxo o un anillo carbocíclico; o donde R^{4a} y R^{4b} se unen para formar oxo o un anillo carbocíclico, por ejemplo ciclopropilo.

15 En ciertas de las realizaciones anteriores, Q es -C(=O)-. En otras realizaciones, Q es -S(=O)₂-. En aún más realizaciones, Q es -NR⁸C(=O)-. En otras realizaciones diferentes más, Q es -NR⁸S(=O)₂-.

En alguna otra de las realizaciones anteriores, Q es -C(=NR^{8'})-, donde R^{8'} es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{8'} es H. En otras realizaciones, R^{8'} es -CN. En otras realizaciones, R^{8'} es -OH.

En algunas de las realizaciones anteriores, R⁸ es H. En otras de estas realizaciones, R⁸ es hidroxilalquilo, por ejemplo en algunas realizaciones el hidroxilalquilo es 2-hidroxilalquilo.

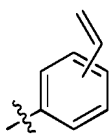
25 En algunas de cualquiera de las realizaciones anteriores, al menos uno de R⁹ o R¹⁰ es H. Por ejemplo, en algunas realizaciones cada uno de R⁹ y R¹⁰ es H.

En otras de las realizaciones anteriores, R¹⁰ es alquilaminilalquilo. En algunas de estas realizaciones, R¹⁰ tiene la estructura siguiente:



En otras realizaciones, R¹⁰ es hidroxilalquilo, tal como 2-hidroxilalquilo.

35 En algunas otras realizaciones diferentes de las realizaciones anteriores, R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico. Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones el anillo carbocíclico es un anillo ciclopenteno, ciclohexeno o fenilo. En otras realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo ciclopenteno o ciclohexeno. En otras realizaciones, el anillo carbocíclico es un anillo fenilo, por ejemplo un anillo fenilo que tiene la estructura siguiente:



En algunas de cualquiera de las realizaciones anteriores, L^1 es un enlace. En otras realizaciones, L^1 es NR^5 . Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones, R^5 es alquilo C_1-C_6 . En otras realizaciones, L^1 es NH

L^2 se puede seleccionar para proporcionar el espaciado y/o la orientación apropiados para que el grupo E forme un enlace con la proteína KRAS, HRAS o NRAS. En algunas de las realizaciones anteriores, L^2 es un enlace. En otras de las realizaciones anteriores, L^2 es alquileo. En algunas realizaciones, el alquileo está sustituido. En otras realizaciones el alquileo está sin sustituir. Por ejemplo, en algunas realizaciones L^2 es CH_2 o CH_2CH_2 .

En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo, siempre que al menos uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} no sea H.

En otras de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, hidroxilalquilo, ciano o aminilcarbonilo y R^{3b} y R^{4b} son H, siempre que al menos uno de R^{3a} o R^{4a} no sea H.

En otras de las realizaciones anteriores, R^{3a} y R^{4a} son, en cada aparición, independientemente H o alquilo C_1-C_6 , siempre que al menos uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} es H. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{3a} , R^{4a} , R^{3b} y R^{4b} es independientemente alquilo C_1-C_6 , tal como metilo. En algunas realizaciones, una aparición de R^{3a} es alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y el restante R^{3a} y cada R^{4a} es H. En algunas otras realizaciones, dos apariciones de R^{3a} son alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y el restante R^{3a} y cada R^{4a} es H. En algunas otras realizaciones, una aparición de R^{3a} y una aparición de R^{4a} es independientemente alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, y el restante R^{3a} y R^{4a} son cada uno H.

En otras realizaciones determinadas, R^{3a} y R^{4a} son H y R^{3b} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo, siempre que al menos uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} no sea H.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, al menos uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} es H, siempre que al menos uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} o R^{4b} no sea H.

En algunas realizaciones, R^{3a} es -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son H.

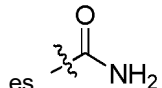
En otras realizaciones, R^{4a} es -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3a} , R^{3b} y R^{4b} son H.

En otras realizaciones, R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

En aún más realizaciones, R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, hidroxilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo o aminilcarbonilo y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En otras realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico. En otras realizaciones, R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

Aún en otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es aminilcarbonilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el aminilcarbonilo



es $-NH_2$. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es ciano. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es -OH. En otras realizaciones, R^{3a} o R^{4a} es hidroxilalquilo, por ejemplo hidroxilmetilo.

En algunas realizaciones de cualquiera de los anteriores compuestos (por ejemplo, los compuestos de estructuras (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IIIg), (IIIh), (IIIi) o (IIIj)), R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre H y halo, por ejemplo en algunas otras realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo y R^{2a} y R^{2b} se seleccionan independientemente entre halo, tal como cloro y flúor, y R^{2c} es H. En algunas realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo, R^{2a} es cloro, R^{2b} es flúor y R^{2c} es H. En otras realizaciones, R^1 es arilo o heteroarilo, uno de R^{2a} o R^{2b} es halo, tal como cloro o flúor, y el otro uno de R^{2a} o R^{2b} es H.

En algunas realizaciones de cualquiera de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento,

haloalquilo C₁-C₆ es CF₃ (por ejemplo, cuando uno o más de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} son haloalquilo C₁-C₆).

En algunas realizaciones x es 0. En otras realizaciones x es 1. En aún más realizaciones, x es 2. En diferentes realizaciones, y es 0. En algunas otras realizaciones, y es 1. En aún otras realizaciones más, y es 2.

5 En algunas otras realizaciones particulares de cualquiera de los compuestos anteriores, x es 1 e y es 1. En otras realizaciones, x es 1 e y es 2. En otras realizaciones más x es 0 e y es 2. En más realizaciones, x es 0 e y es 2.

10 En cualquiera de las realizaciones anteriores, cada uno de G¹ y G² se selecciona independientemente entre N y CH. En algunas realizaciones, al menos uno de G¹ o G² es N. En algunas realizaciones, cada uno de G¹ y G² es N. En algunas realizaciones, cada uno de G¹ y G² es N y m¹ y m² son cada uno 2. En algunas otras realizaciones, al menos uno de G¹ o G² es CH. En otras realizaciones, cada uno de G¹ y G² es CH.

15 En cualquiera de las realizaciones anteriores, B es N. En otra de las anteriores realizaciones, B es C-CN. En otras de las realizaciones anteriores, B es CH.

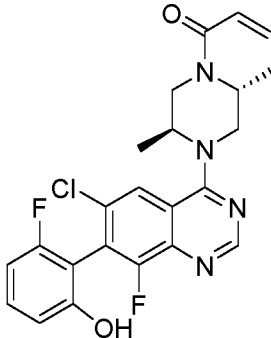
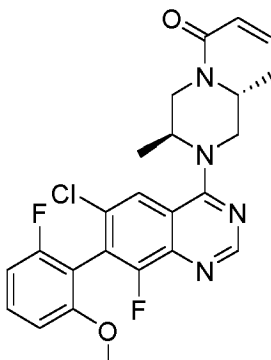
En otras de las realizaciones anteriores, A es N. En otra de las anteriores realizaciones, A es CH.

20 Algunas realizaciones de los compuestos incluyen más de un estereoisómero. Otras realizaciones están dirigidas a un solo estereoisómero. En algunas realizaciones, los compuestos son racémicos (por ejemplo, una mezcla de atropisómeros), mientras que en otras realizaciones los compuestos son sustancialmente un solo isómero, por ejemplo, un atropisómero sustancialmente purificado.

25 En diversas realizaciones diferentes, el compuesto de estructura (IIIa) tiene una de las estructuras indicadas en la Tabla 5 a continuación. Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon y analizaron cada uno por espectrometría de masas y/o RMN ¹H. Los datos experimentales de espectrometría de masas se incluyen en la Tabla 5. Los procedimientos sintéticos a modo de ejemplo se describen con más detalle a continuación en los ejemplos. Los métodos generales mediante los cuales se pueden preparar los compuestos se proporcionan a continuación y se indican en la Tabla 5.

30

Tabla 5
Compuestos representativos de estructura (IIIa)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-1		1-((2R,5S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,10
III-2		1-((2R,5S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	473,20

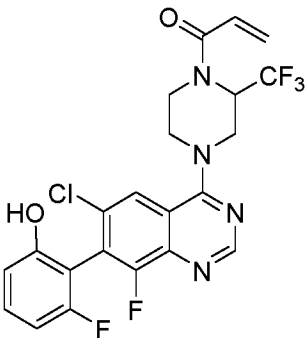
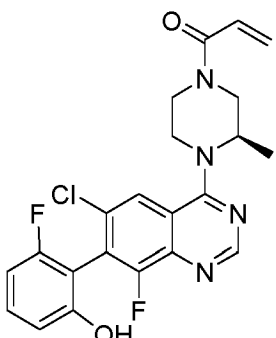
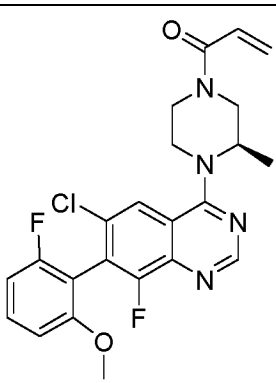
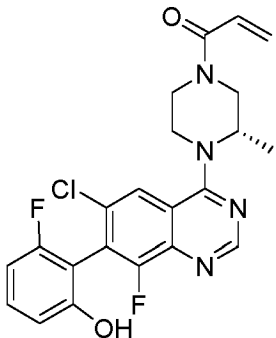
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-3		1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	465,35
III-4		1-((3S,5R)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,25
III-5		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	445,20
III-6		1-((2S,6R)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,25

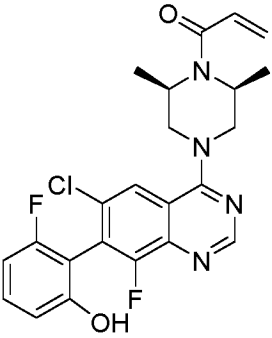
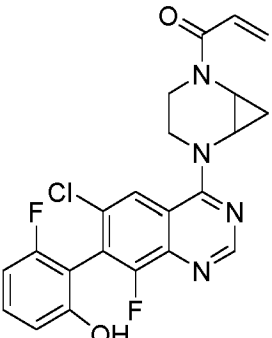
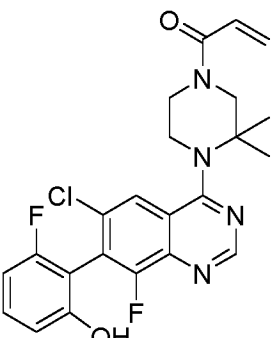
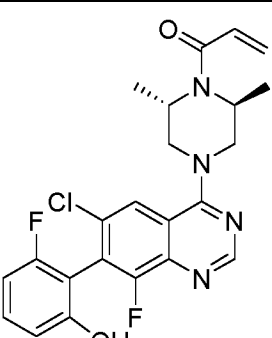
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-7		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,60
III-8		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	461,15
III-9		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,55
III-10		1-(7-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)prop-2-en-1-ona	U	457,45

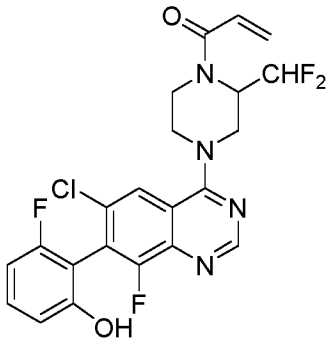
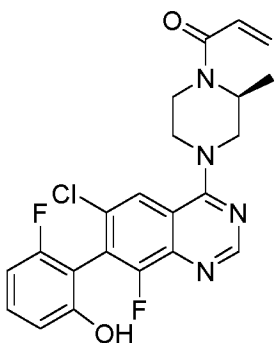
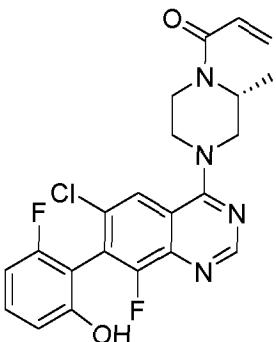
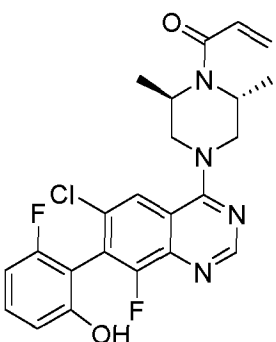
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-11		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	499,55
III-12		1-((3R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	V	445,10
III-13		1-((3R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	V	459,1
III-14		1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	V	445,10

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-15		1-((2S,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,15
III-16		1-(5-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,5-diazabiciclo[4.1.0]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona	U	443,05
III-17		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	V	459,15
III-18		1-((2S,6S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,15

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-19		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-(difluorometil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	481,15
III-20		1-((2S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	445,15
III-21		1-((2R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	445,05
III-22		1-((2R,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,20

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-23		1-((S)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	445,15
III-24		1-((S)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	445,15
III-25		1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-imdazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	465,25
III-26		1-((2S,6R)-4-(6-cloro-8-fluom-7-(5-metil-1H-imdazol-4-il)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	479,20

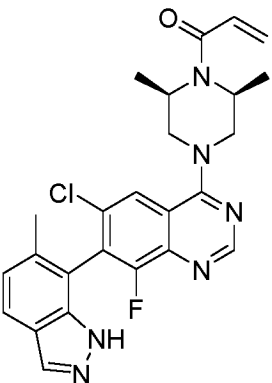
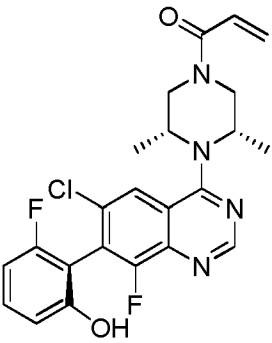
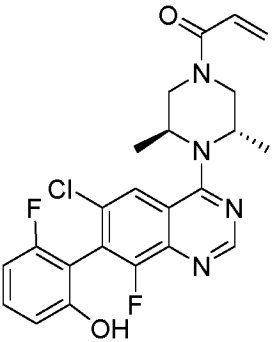
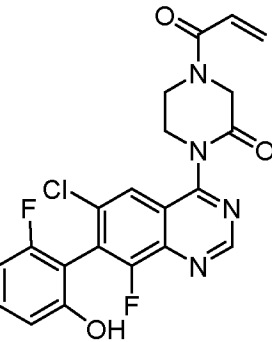
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-27		1-((2S,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	491,20
III-28		1-((3R,5S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,1
III-29		1-((2S,6R)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,25
III-30		1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	477,30

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-31		1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)prop-2-en-1-ona	U	457,1
III-32		1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-etilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,30
III-33		1-((3R,5R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,25
III-34		1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	473,30

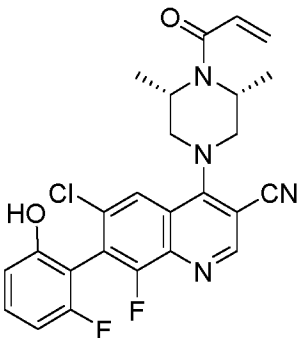
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-35		1-((2S,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	479,30
III-36		1-((3S,5R)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,25
III-37		1-((3S,5S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	459,30
III-38		4-acrilolil-1-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-ona	U	445,10

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-39		1-((3R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	U	461,15
III-40		1-((3S,5R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	479,30
III-41		1-((3S,5R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	491,3
III-42		1-((3S,5R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	R	479,30

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre	Método	[M+H] ⁺
III-43		4-(((3R,5S)-4-acrilóil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo	W	483,15

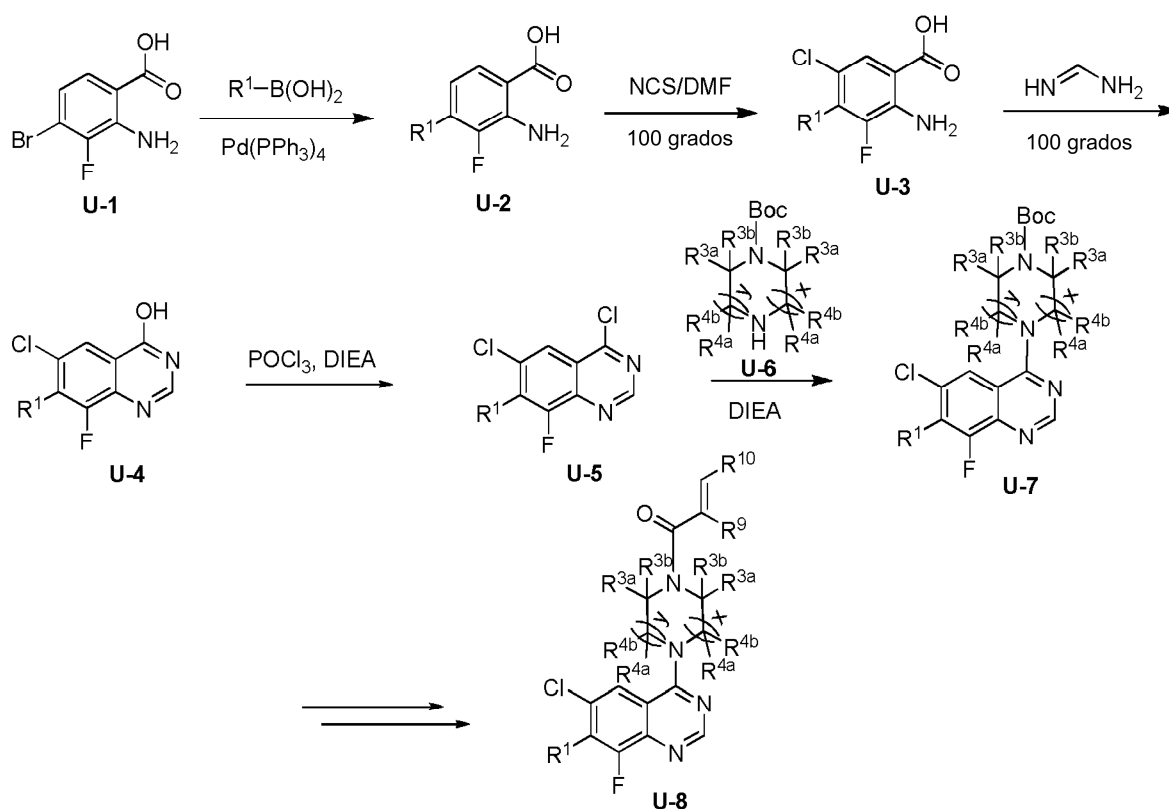
Se entiende que en la presente descripción, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

- 5 Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de base o ácido libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con la base o el ácido inorgánicos u orgánicos adecuados mediante métodos conocidos por un experto en la materia. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse en su forma de base o de ácido libre mediante técnicas convencionales.
- 10 Los siguientes esquemas generales de reacción ilustran métodos ejemplares para preparar compuestos de estructura (IIIa) o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se entiende que el experto en la materia puede ser capaz de fabricar estos compuestos por métodos similares o combinando otros métodos conocidos por el experto en la materia. También se entiende que un experto en la materia sería capaz de preparar, de manera similar a la que se describe a continuación, otros compuestos de estructura (IIIa)
- 15 que no están específicamente ilustrados a continuación usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de síntesis según sea necesario. En general, pueden obtenerse componentes de partida de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o bien pueden sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o pueden prepararse como se describe en la presente invención.
- 20

Ciertas realizaciones de los compuestos de estructura (IIIa) se preparan de acuerdo con el Esquema de reacción general 11 anterior. A continuación se proporcionan otros métodos generales para la preparación de compuestos de estructura (IIIa).

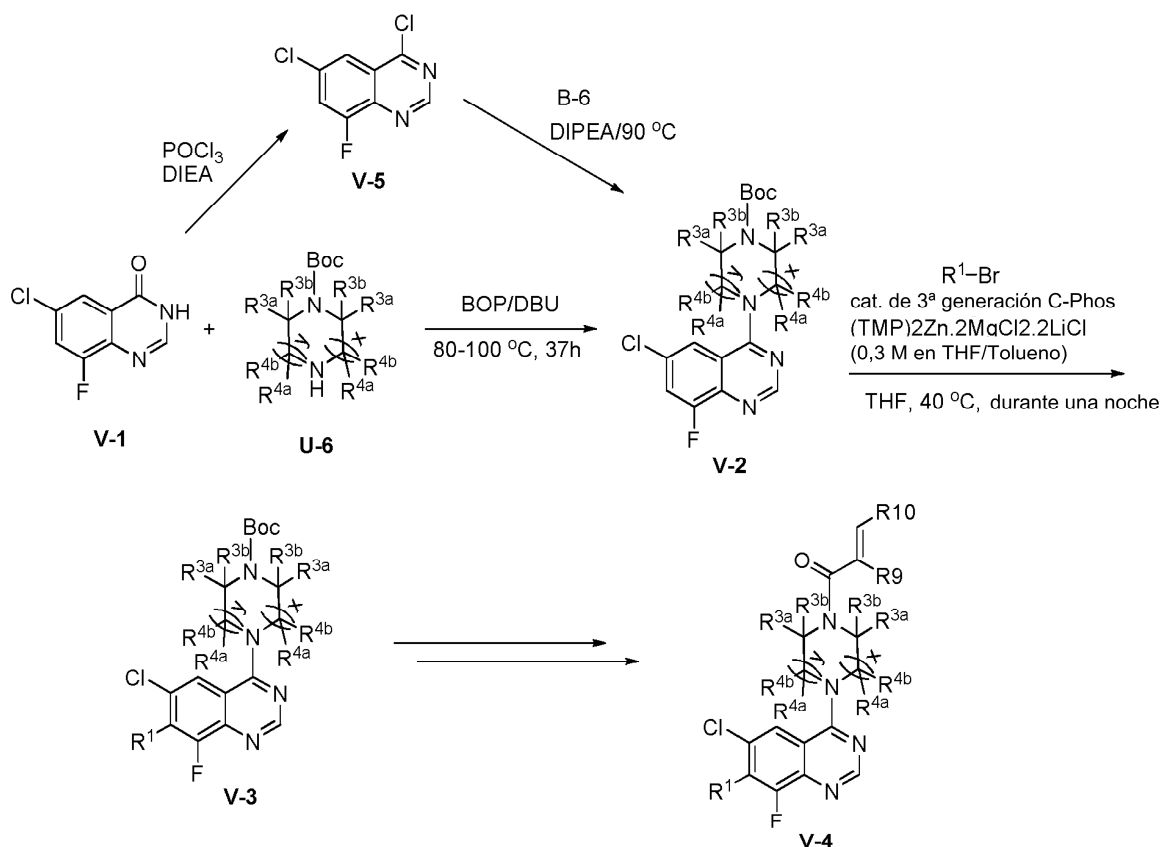
25

Esquema de reacción general 21



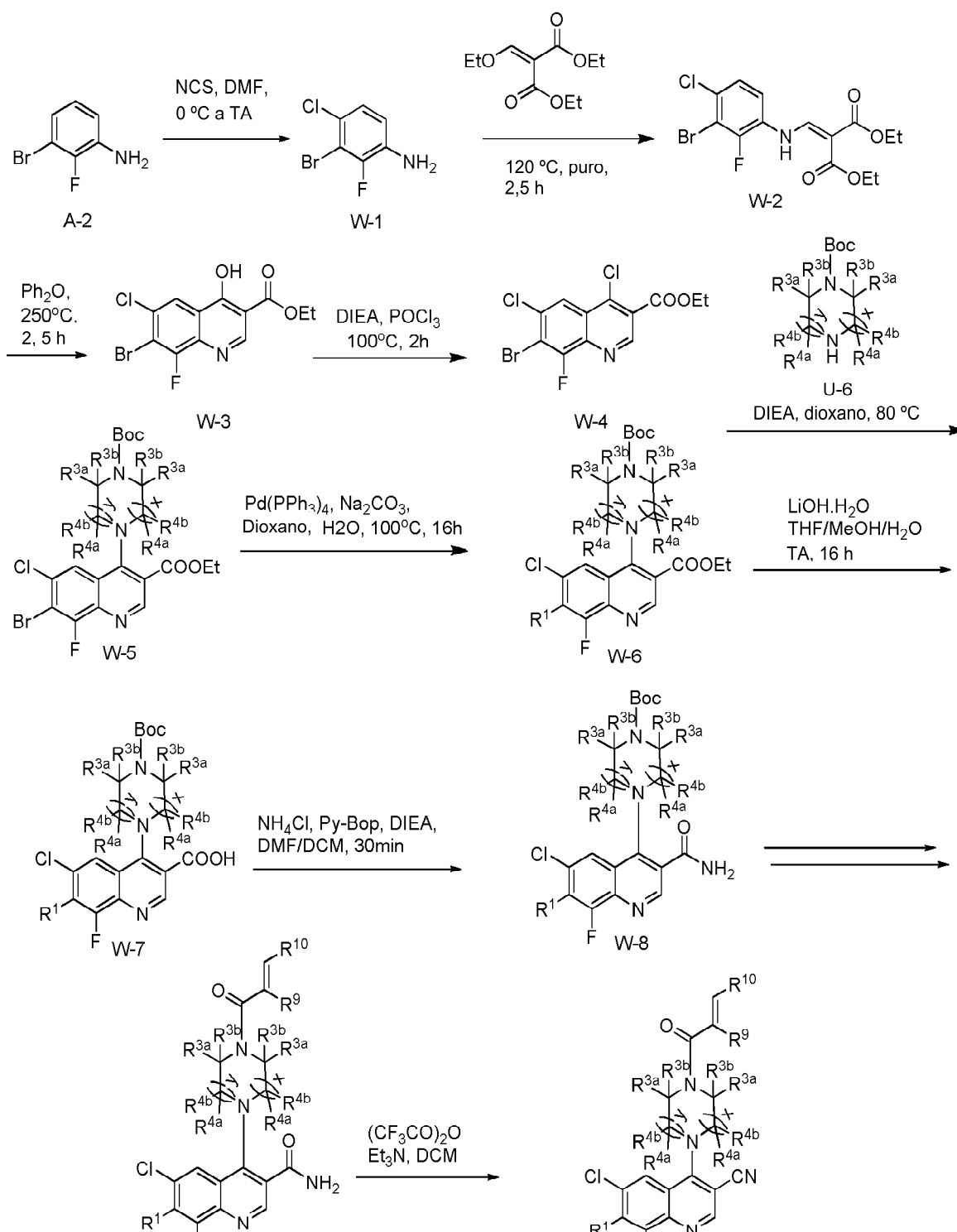
Las realizaciones del compuesto de estructura (IIIa) (por ejemplo, el compuesto U-8) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción general 21 ("Método U"), donde R^1 , R^9 y R^{10} son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 21, los compuestos de estructura U-1 se adquieren de fuentes comerciales y se tratan en condiciones de Suzuki para producir U-2. La cloración de U-2 con N-clorosuccinimida produce U-3, que se cicla a quinazolinol U-4. La cloración de U-4 y la reacción con un heterociclo apropiado (por ejemplo, U-6) produce U-7. El tratamiento de U-7 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente produce U-8.

Esquema de reacción general 22



Las realizaciones del compuesto de estructura (IIIa) (por ejemplo, el compuesto V-4) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción general 22 ("Método V"), donde x, y R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 y R^{10} son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 22, los compuestos de estructura V-1 se adquieren de fuentes comerciales o se preparan de acuerdo con métodos. La reacción de V-1 con un heterociclo apropiado (U-6) produce V-2. Como alternativa, V-2 se puede preparar a partir de V-1 mediante un procedimiento de dos etapas a través del intermedio V-5. El resto R^1 deseado se instala después usando química catalizada por metales mixtos y un bromuro de arilo o heteroarilo apropiado ($\text{R}^1\text{-Br}$) para producir V-3. El tratamiento de V-3 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente produce V-4.

Esquema de reacción general 23



Las realizaciones del compuesto de estructura (IIIa) (por ejemplo, el compuesto W-10) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción general 23 ("Método W"), donde x, y R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en el presente documento anteriormente. Con referencia al esquema de reacción general 23, los compuestos de estructura A-2 se preparan como se describe anteriormente. La cloración de A-2 con N-clorosuccinimida produce W-1, que se cicla a N-3 mediante un procedimiento de dos etapas. La cloración de W-3 y la reacción con un heterociclo apropiado (por ejemplo, U-6) produce W-5. El tratamiento de W-5 en condiciones de Suzuki produce W-6. La saponificación seguida de aminación produce entonces la amida W-8. El tratamiento de W-8 de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente produce W-9. Finalmente, W-10 se puede obtener mediante el tratamiento de W-9 con un reactivo deshidratante apropiado, tal como anhídrido trifluoroacético.

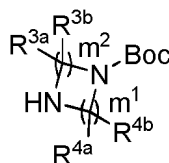
En los ejemplos se proporcionan métodos sintéticos generales adicionales. Será evidente para un experto en la materia

que todos los compuestos de estructura (I'a), (II'a) y (IIIa) pueden prepararse de acuerdo con uno o más de los métodos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica. También será evidente que en algunos casos será necesario usar un material de partida y/o grupos protectores sustituidos de manera diferente para llegar al compuesto deseado cuando se sigan los procedimientos generales descritos en el presente documento. También se pueden

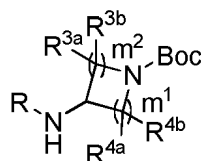
añadir varios sustituyentes en varios puntos del esquema sintético para preparar el compuesto deseado.

Además, un experto en la materia reconocerá que ciertas modificaciones de los esquemas anteriores y los proporcionados en los ejemplos son posibles para preparar diferentes realizaciones de compuestos de estructura (I'a), (II'a) y (IIIa). Por ejemplo, para facilitar la ilustración, los esquemas generales de reacción anteriores representan la preparación de compuestos de estructura (I'a), (II'a) y (IIIa) donde R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} son flúor, cloro y H, respectivamente. Sin embargo, resultará evidente para un experto en la materia que los compuestos de estructura (I'a), (II'a) y (IIIa) sustituidos de forma diferente se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales proporcionados en este documento utilizando materiales de partida sustituidos de forma diferente y/o añadir el sustituyente deseado usando métodos conocidos en la técnica.

Además, los esquemas generales de reacción representan compuestos que comprenden un anillo de piperazina, pero se pueden preparar otros compuestos de acuerdo con los métodos proporcionados usando reactivos alternativos, por ejemplo, un reactivo que tiene la siguiente estructura:



puede usarse en lugar de la piperazina ilustrada en los esquemas anteriores. Un experto en la materia también reconocerá fácilmente que los compuestos donde L^1 es NR^5 se pueden preparar sustituyendo la piperazina ilustrada en los esquemas anteriores con un heterociclo que tiene la siguiente estructura:



donde R es H, un grupo protector o alquilo C_1-C_6 .

Los expertos en la materia también apreciarán que en los procesos para preparar los compuestos descritos en el presente documento, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar estar protegidos por grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranol y bencilo. Los grupos de protección adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. Los grupos de protección adecuados para mercapto incluyen $-C(O)-R''$ (donde R'' es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo y tritilo. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen alquilo, ésteres de arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se añaden o eliminan opcionalmente de acuerdo con técnicas convencionales, que los expertos en la materia conocen y que se describen en el presente documento. El uso de los grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª ed., Wiley. Como apreciará un experto en la materia, el grupo protector también puede ser una resina polimérica como una resina Wang, resina Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la materia también apreciarán que, aunque dichos derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados pueden por lo tanto describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Composiciones farmacéuticas

Otras realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica comprende uno cualquiera (o más) de los compuestos anteriores y un transportador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está formulada para administración oral. En otras realizaciones, la composición farmacéutica está formulada para inyección. En aún más realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se divulga en el presente documento y un agente terapéutico adicional (por ejemplo,

un agente anticancerígeno). A continuación, en el presente documento se describen ejemplos no limitantes de tales agentes terapéuticos.

Las vías de administración adecuadas incluyen la administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, como ejemplo únicamente, el suministro parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

En determinadas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante la inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o una formulación de liberación lenta. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Adicionalmente, en otras realizaciones, el fármaco se suministra en un sistema de suministro de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico para un órgano. En tales realizaciones, los liposomas se dirigen a y se absorben selectivamente por el órgano. En aún otras realizaciones, el compuesto como se describe en el presente documento se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de formulación de liberación retardada o en forma de formulación de liberación intermedia. En aún otras realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento se administra por vía tópica.

Los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, las dosificaciones de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día y de 5 a 40 mg por día, son ejemplos de dosificaciones que se utilizan en algunas realizaciones. Una dosificación ilustrativa es de 10 a 30 mg por día. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, del sujeto a tratar, del peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico especialista.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una única dosis. Normalmente, tal administración será por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, para introducir al agente rápidamente. Sin embargo, se utilizan otras vías según corresponda. Además, puede utilizarse también una dosis única de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección aguda.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en múltiples dosis. En algunas realizaciones, la dosificación es de aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. En otras realizaciones, la dosificación es de aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o cada dos días. En otra realización, un compuesto de la invención y otro agente se administran juntos de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra realización más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y se mantiene el tiempo que sea necesario.

La administración de los compuestos de la invención puede continuar el tiempo que sea necesario. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra de forma crónica de manera continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran en dosificaciones. Se sabe en la técnica que, debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética de los compuestos, es necesaria la individualización del régimen de dosificación para una terapia óptima. La dosificación de un compuesto de la invención se puede descubrir mediante experimentación de rutina a la luz de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional utilizando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Para formular las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usa cualquier técnica, transportador y excipiente farmacéuticamente aceptable según sea adecuado: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) y un diluyente (o diluyentes), excipiente (o excipientes) o transportador (o transportadores) farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos se administran como

composiciones farmacéuticas en que los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se mezclan con otros principios activos, como en la terapia de combinación. En el presente documento están abarcadas todas las combinaciones de principios activos expuestas en la sección de terapias de combinación a continuación y a lo largo de la presente divulgación. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa).

Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) con otros componentes químicos, tales como transportadores, estabilizadores, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas realizaciones, en la práctica de los métodos de tratamiento o el uso proporcionados en el presente documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) proporcionados en el presente documento se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o afección médica a tratar. En realizaciones específicas, el mamífero es un ser humano. En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto utilizado y de otros factores. Los compuestos descritos en el presente documento se utilizan solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una realización, uno o más compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se formulan en soluciones acuosas. En realizaciones específicas, la solución acuosa se selecciona de, como ejemplo únicamente, un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. En otras realizaciones, uno, o más, compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se formula/formulan para administración transmucosa. En realizaciones específicas, las formulaciones transmucosas incluyen penetrantes que son apropiados para la barrera a penetrar. En otras realizaciones más donde los compuestos descritos en el presente documento se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En realizaciones específicas, tales soluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para administración oral. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan combinando los compuestos activos con, por ejemplo, transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en formas farmacéuticas orales que incluyen, como ejemplo únicamente, comprimidos, polvos, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas y suspensiones.

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

En una realización, las formas de dosificación, tales como núcleos de grageas y comprimidos, se proporcionan con uno o más recubrimientos adecuados. En realizaciones específicas, se utilizan soluciones de azúcar concentradas para recubrir la forma de dosificación. Las soluciones de azúcar opcionalmente contienen componentes adicionales, tal como, solo a modo de ejemplo, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carboxipol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Opcionalmente, también se añaden colorantes y/o pigmentos a los recubrimientos con fines de identificación. Adicionalmente, los colorantes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar distintas combinaciones de dosis de compuesto activo.

En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento se formulan en otras formas farmacéuticas orales. Las formas farmacéuticas orales incluyen cápsulas de ajuste por presión fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas de ajuste por presión contienen los principios activos mezclados con uno o más rellenos. Los rellenos incluyen, como ejemplo únicamente, lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, como ejemplo únicamente, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, opcionalmente se añaden estabilizantes.

En otras realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento se formulan para administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, como ejemplo únicamente, comprimidos, pastillas para chupar o geles. En otras realizaciones más, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para inyección parenteral,

que incluyen formulaciones adecuadas para inyección en embolada o infusión continua. En realizaciones específicas, las formulaciones para inyección se presentan en una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en envases multidosis. Opcionalmente, se añaden conservantes a las formulaciones inyectables. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas se formulan en una forma adecuada para la inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los principios activos en una forma hidrosoluble. En realizaciones adicionales, las suspensiones de los compuestos activos (por ejemplo, compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa)) se preparan como suspensiones de inyección aceitosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, como ejemplo únicamente, aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como etil oleato o triglicéridos, o liposomas. En determinadas realizaciones específicas, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Como alternativa, en otras realizaciones, el principio activo está en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

En otras realizaciones más, los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se administran por vía tópica. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan en una diversidad de composiciones administradas por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Dichas composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

En aún otras realizaciones, los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se formulan para administración transdérmica. En realizaciones específicas, las formulaciones transdérmicas emplean dispositivos de suministro transdérmico y parches de suministro transdérmico y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o adhesivo. En diversas realizaciones, tales parches se fabrican para la administración continua, intermitente o a demanda de agentes farmacéuticos. En realizaciones adicionales, el suministro transdérmico de los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se logra mediante parches iontoforéticos. En determinadas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionan el suministro controlado de los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa). En realizaciones específicas, la velocidad de absorción se ralentiza utilizando membranas de control de velocidad o inmovilizando el compuesto dentro de una matriz de polímero o gel. En realizaciones alternativas, se utilizan potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Los potenciadores o transportadores de la absorción incluyen disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables que ayudan al paso a través de la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con transportadores, opcionalmente, una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado, y medios para fijar el dispositivo a la piel.

En otras realizaciones, los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se formulan para administración por inhalación. Las diversas formas adecuadas para administración por inhalación incluyen aerosoles, nebulizaciones o polvos. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En realizaciones específicas, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se determina proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. En determinadas realizaciones, las cápsulas y cartuchos de, tal como, solamente a modo de ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se formulan conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

En otras realizaciones más, los compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se formulan en composiciones rectales tal como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contiene bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y PEG. En las formas en supositorio de las composiciones, se derrite en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier manera convencional utilizando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Se usa opcionalmente cualquier técnica, transportador y excipiente farmacéuticamente aceptable según sea adecuado. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se fabrican de manera convencional, tal como, como ejemplo únicamente, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación

de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa), descrito en el presente documento como principio activo. El principio activo está en forma de ácido libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en el presente documento están incluidos dentro del ámbito de los compuestos presentados en el presente documento. Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento abarcan formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se considera que están divulgadas en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, transportadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica, tampones y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen la formulación de los compuestos con uno o más excipientes o transportadores inertes farmacéuticamente aceptables para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se divulgada en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluye soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la disolución o suspensión en un líquido antes de su uso, o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias no tóxicas, sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y etcétera.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) toma de forma ilustrativa la forma de un líquido en que los agentes están presentes en solución, en suspensión, o ambas. Normalmente, cuando la composición se administra como una solución o suspensión, una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.

En determinadas realizaciones, las suspensiones acuosas útiles contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros hidrosolubles tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros insolubles en agua tales como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Determinadas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poli(acrilamida), policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

Las composiciones farmacéuticas útiles también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar a la solubilidad de un compuesto de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa). La expresión "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Determinados tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, al igual que los glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 y éteres de glicol.

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

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

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

Otras composiciones útiles incluyen uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado (60); y polioxietilen alquiléteres y alquilfenil éteres, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Otras composiciones útiles incluyen uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, como ejemplo únicamente, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En determinadas realizaciones, las composiciones de suspensión acuosa se envasan en recipientes de dosis única que no se pueden volver a cerrar. Como alternativa, se utilizan recipientes que se pueden volver a cerrar de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

En realizaciones alternativas, se emplean otros sistemas de suministro de compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos o transportadores de suministro útiles en el presente documento. En determinadas realizaciones, también se emplean disolventes orgánicos tales como N-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se suministran utilizando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. En la presente invención son útiles diversos materiales de liberación sostenida. En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En determinadas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de tales agentes estabilizantes, incluyen: (a) aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2 % p/v de glicerol, (b) aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 % p/v de metionina, (c) aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % p/v de monoglicérol, (d) EDTA de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e) aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) el 0,003 % a aproximadamente el 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) el 0,001 % a aproximadamente el 0,05 % p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosán y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos proporcionados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es inferior al 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % o 0,0001 % p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos de la invención es superior al 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % o 0,0001 % p/p, p/v, o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos de la invención está en el intervalo de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 29 %, de aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 28 %, de aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 27 %, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 26 %, de aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 24 %, de aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 23 %, de aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 22 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 21 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 19 %, de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 18 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 17 %, de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 16 %, de aproximadamente el 0,7 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 0,8 % a aproximadamente el 14 %, de aproximadamente el 0,9 % a aproximadamente el 12 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la concentración de uno o más compuestos de la invención está en el intervalo de

aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 4,5 %, de aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,04 % a aproximadamente el 3,5 %, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 3 %, de aproximadamente el 0,06 % a aproximadamente el 2,5 %, de aproximadamente el 0,07 % a aproximadamente el 2 %, de aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 1,5 %, de aproximadamente el 0,09 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,9 % p/p, p/v o v/v.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos de la invención es igual o menor que 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g o 0,0001 g.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos de la invención es superior a 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, , 0,15 g, 0,2 g, , 0,25 g, 0,3 g, , 0,35 g, 0,4 g, , 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, , 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g o 10 g.

En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más compuestos de la invención está en el intervalo de 0,0001-10 g, 0,0005-9 g, 0,001-8 g, 0,005-7 g, 0,01-6 g, 0,05-5 g, 0,1-4 g, 0,5-4 g o 1-3 g.

Kits/Artículos de fabricación

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se proporcionan kits y artículos de fabricación. En algunas realizaciones, tales kits comprenden un transportador, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes tales como viales y tubos, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados a utilizar en un método descrito en el presente documento. Dichos recipientes incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringuillas y tubos de ensayo. Los recipientes están formados de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen los que se encuentran en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen envases tipo blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo pretendido de administración y tratamiento. Por ejemplo, el recipiente (o recipientes) incluye uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se divulga en el presente documento. El recipiente (o recipientes) opcionalmente tiene un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Por ejemplo, un kit habitualmente incluye uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) convenientes desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; un transportador, un envase, un recipiente, etiquetas para vial y/o tubo enumerando los contenidos y/o las instrucciones para su uso, y prospectos de envase con instrucciones para su uso. Habitualmente también se incluirá un juego de instrucciones. Opcionalmente hay una etiqueta sobre o asociada con el recipiente. Por ejemplo, una etiqueta está sobre un envase cuando las letras, números u otros caracteres que la forman están fijados, moldeados o grabados en el propio envase, una etiqueta está asociada a un envase cuando está presente dentro de un receptáculo o bolsa que también contiene el envase, por ejemplo, en forma de un prospecto de envase. Además, se utiliza una etiqueta para indicar que los contenidos son para su uso en una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica instrucciones para el uso de los contenidos, tal como en los métodos descritos en el presente documento. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dosificador que contiene una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El paquete contiene, por ejemplo, láminas metálicas o de plástico, tales como un envase tipo blíster. O, el paquete o dispositivo dosificador está acompañado por instrucciones para la administración. O, el paquete o dosificador está acompañado de un aviso asociado con el recipiente en la forma prescrita por un organismo oficial que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte del organismo de la forma del fármaco para su administración a seres humanos o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para los fármacos con receta o el prospecto de envase del producto aprobado. En algunas

realizaciones, se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un transportador farmacéutico compatible, se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

5 Métodos

Las realizaciones de la presente invención proporcionan un método de inhibición de la señalización celular mediada por RAS que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento. La inhibición de la transducción de señales mediada por RAS puede evaluarse y demostrarse mediante una amplia diversidad de formas conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen una demostración de (a) una disminución en la actividad GTPasa de RAS; (b) una disminución en la afinidad de unión a GTP o un aumento en la afinidad de unión a GDP; (c) un aumento de la K_{off} del GTP o una disminución de la K_{off} del GDP; (d) una disminución en los niveles de moléculas de transducción de señalización aguas abajo en la ruta de RAS, tal como una disminución en el nivel de pMEK; y/o (e) una disminución de la unión del complejo de RAS a moléculas de señalización aguas abajo que incluyen Raf. Para determinar uno o más de los anteriores se pueden utilizar kits y ensayos disponibles en el mercado.

Las realizaciones también proporcionan métodos de uso de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar afecciones, incluidas las afecciones implicadas por la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS, la mutación G12C de HRAS y/o la mutación G12C de NRAS (por ejemplo, el cáncer).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto de estructura (I), (II) o (III) a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de estructura (I). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de estructura (II). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de estructura (III). En algunas realizaciones, el cáncer está mediado por una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de colon, poliposis asociada a MYH, un cáncer colorrectal o un cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesite, donde dicho método comprende determinar si el sujeto tiene una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS y si se determina que el sujeto tiene la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS, administrar entonces al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de estructura (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, tautómero, solvato, hidrato o derivado del mismo.

Los compuestos divulgados inhiben fuertemente el crecimiento celular independiente de anclaje y, por lo tanto, tienen el potencial de inhibir la metástasis tumoral. Por consiguiente, en otra realización, la divulgación proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento y un transportador farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

Además, se han identificado las mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS en neoplasias malignas hemáticas (por ejemplo, cánceres que afectan a la sangre, la médula ósea y/o los ganglios linfáticos). Por consiguiente, determinadas realizaciones se refieren a la administración de compuestos divulgados (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesita tratamiento de una neoplasia maligna hemática. Dichas neoplasias malignas incluyen leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos actualmente divulgados pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMoA) y/u otras leucemias. En otras realizaciones, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas tales como todos los subtipos de linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkiniano.

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS puede llevarse a cabo evaluando la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína KRAS, HRAS o NRAS, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína KRAS, HRAS o NRAS, o evaluando las características de una presunta proteína mutante de KRAS, HRAS o NRAS. La secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humana de tipo silvestre es conocida en la técnica, (por ejemplo, N.º de referencia N.º NP203524).

Los métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de KRAS, HRAS o NRAS son conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos incluyen ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP), ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de conformación monocatenaria (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación por PCR, ensayos de amplificación por PCR específica de alelo mutante (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebador, electroforesis, ensayos de ligamiento de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatrices. En algunas realizaciones, las muestras se evalúan en cuanto a mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS mediante PCR en tiempo real. En

la PCR en tiempo real, se utilizan sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS. Cuando hay una mutación, la sonda se une y se detecta la fluorescencia. En algunas realizaciones, la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS se identifica utilizando un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen de KRAS, HRAS o NRAS. Esta técnica identificará todas las posibles mutaciones en la región secuenciada.

Los métodos para detectar una mutación en una proteína de KRAS, HRAS o NRAS son conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos incluyen la detección de un mutante de KRAS, HRAS o NRAS utilizando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas y transferencia Western, y secuenciación directa de péptidos.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS pueden utilizar una diversidad de muestras. En algunas realizaciones, la muestra se toma de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunas realizaciones, la muestra se toma de un sujeto que tiene un cáncer o tumor. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra fresca de tumor/cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra congelada de tumor/cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra incluida en parafina fijada con formalina. En algunas realizaciones, la muestra se procesa para obtener un lisado celular. En algunas realizaciones, la muestra se procesa a ADN o ARN.

Las realizaciones también se refieren a un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo. En algunas realizaciones, tal método se refiere al tratamiento de un cáncer tal como leucemia mielógena aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma corticosuprarrenal infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinativas, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (CDIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, esteseoneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, cáncer ocular, histiocitoma fibroso óseo, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (TEGI), tumor de células germinativas, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, insulinooma, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto, carcinoma del tracto medio, cáncer de boca, síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno del hueso y osteosarcoma, cáncer de las fosas nasales y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de senos paranasales y cáncer de fosas nasales, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer microcítico de pulmón, cáncer de intestino delgado, sarcoma de partes blandas, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres poco frecuentes de la infancia, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

En determinadas realizaciones particulares, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de cánceres de pulmón, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que los comprenda) a un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón epidermoide o carcinoma de pulmón de células grandes. En otras realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón microcítico. Otros cánceres de pulmón tratables con los compuestos divulgados incluyen tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados.

Los sujetos que pueden tratarse con compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen, por ejemplo, sujetos a los que se les ha diagnosticado leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma corticosuprarrenal infantil, cánceres relacionados con el SIDA

(por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinativas, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (CDIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, cáncer ocular, histiocitoma fibroso óseo, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (TEGI), tumor de células germinativas, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, insulinooma, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma globular *in situ* (CGIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto, carcinoma del tracto medio, cáncer de boca, síndromes múltiples de neoplasia endocrina, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno del hueso y osteosarcoma, cáncer de las fosas nasales y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer pancreático, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de senos paranasales y cáncer de fosas nasales, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer microcítico de pulmón, cáncer de intestino delgado, sarcoma de partes blandas, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres poco frecuentes de la infancia, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones los sujetos que se tratan con los compuestos de la invención incluyen sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

Las realizaciones proporcionan además métodos de modulación de la actividad de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C poniendo en contacto de la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. La modulación puede inhibir o activar la actividad de la proteína. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína poniendo en contacto la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en solución. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante G12C por contacto con una célula, tejido, órgano que expresa la proteína de interés. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de la proteína en sujetos, incluidos roedores y mamíferos (por ejemplo, seres humanos) administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, el porcentaje de modulación supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %.

En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho organismo. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho animal. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos de inhibición de la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho ser humano. En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un sujeto que necesite dicho tratamiento.

Otras realizaciones proporcionan métodos para terapias de combinación en las que se utiliza un agente conocido por modular otras rutas, u otros componentes de la misma ruta, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana en combinación con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo. En un aspecto, tal terapia incluye la combinación de uno o más

compuestos de la invención con agentes quimioterápicos, anticuerpos terapéuticos y radioterapia, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Actualmente se conocen en la técnica muchos quimioterápicos y se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, el quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (mesilato de Imatinib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamide), Iressa® (gefitinib) y adriamicina, así como una gran cantidad de agentes quimioterápicos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXANTM); alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aciridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolomelamina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafacina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, CasodexTM, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplomina, potfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, cinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antisuiprarrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico, tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diacouona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbina; PSK.RTM.; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triacouona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbacina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicina C; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. Además se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal en tumores, tales como antiestrógenos incluyendo por ejemplo, tamoxifeno, (NolvadexTM), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de aromatas, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vanblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). En los casos en los que se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse en combinación con fármacos contra el cáncer comúnmente prescritos tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, Acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina, Alfaradina, Alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, Amonafida, Antracenediona, inmunotoxinas anti-CD22, Anticancerígeno, plantas medicinales antitumorales, Apacouona, Atiprimod, Azatioprina, Belotecán, Bendamustina, BIBW 2992, Biricodar, Brostalicina, Briostatina, Butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), Caliculina, agentes anticancerígenos inespecíficos del ciclo celular, Ácido dicloroacético, Discodermolida, Elsamitrucina, Enocitabina, Eptilona, Eribulina, Everólimus, Exatecán, Exisulind, Ferruginol, Forodesina, Fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, Imexon, Imiquimod, Indolcarbazol, Irofulvén, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomida, Lucantona, Lurtotecán, Mafosfamida, Mitozolomida, Nafoxidina, Nedaplatino, Olaparib, Ortataxel, PAC-1, Papaya, Pixantrona, Inhibidores del proteasoma, Rebecamicina, Resiquimod, Rubitecán, SN-38, Salinosporamida A, Sapacitabina, Stanford V, Swainsonina, Talaporfina, Tariquidar, Tegafur-uracilo, Temodar, Teseaxel, Triplatio tetranitrato, Tris(2-cloroetil)amina, Troxacitabina, Uramustina, Vadimezán, Vinflunina, ZD6126 o Zosuquidar.

Las realizaciones se refieren además a un método para utilizar los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en el presente documento, en combinación con radioterapia para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen en la técnica técnicas para administrar radioterapia, y estas técnicas se pueden utilizar en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en el presente documento.

La radioterapia se puede administrar mediante uno de varios métodos, o una combinación de métodos, incluyendo, sin limitación, la terapia de haz externo, radioterapia interna, radiación con implantes, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiritradioterapia intersticial permanente o temporal. El término "braquiritradioterapia" como se usa en el presente documento, se refiere a la radioterapia administrada mediante un material radioactivo limitado espacialmente que se inserta en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad proliferativa del tejido. El término pretende incluir, sin limitación, la exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radioactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un líquido elaborado a partir de cualquier solución de un radionúclido (o radionúclidos), por ejemplo, puede producirse una solución de I-125 o I-131, o un líquido radioactivo utilizando una suspensión de un líquido adecuado que contenga pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, tal como Au-198, Y-90. Además, el radionúclido (o radionúclidos) se puede incorporar en un gel o en microesferas radioactivas.

Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radiación con fines de destruir y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, la presente invención se refiere además a un método para sensibilizar células anómalas en un mamífero al tratamiento con radiación, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo, cantidad que es eficaz para sensibilizar a las células anómalas al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar cantidades efectivas de tales compuestos descritos en el presente documento.

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

Los agentes antiangiogénesis, tales como los inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de COX-11 (ciclooxygenasa 11), pueden utilizarse junto con un compuesto de la invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los agentes antiangiogénesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirlólimus (CCI-779), everólimus (RAD001), sorafenib, sunitinib y bevacizumab. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea N.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea N.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), documentos WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), documentos WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), Solicitud internacional PCT N.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea N.º 99302232.1 (presentada el 25 de julio de 1999), Solicitud de Patente de N.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente de Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), Patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores preferentes de MMP-2 y MMP-9 son los que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferentemente, son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en relación con las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los inhibidores de la autofagia incluyen cloroquina, 3-metiladenina, hidroxiclороquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, ribósido 5-amino-4-imidazol carboxamida (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las proteína fosfatasa de tipo 2A o tipo 1, análogos de AMPc y fármacos que elevan los niveles de AMPc, tal como la adenosina, LY204002, ribósido N6-mercaptopurina y vinblastina. Además, también puede usarse ARNip o antisentido que inhibe la expresión de proteínas, incluyendo ATG5 (que están implicadas en la autofagia).

Distintas realizaciones también se refieren a un método de y a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo, o un derivado del mismo marcado isotópicamente, y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los agentes ilustrativos para su uso en aplicaciones de enfermedades cardiovasculares son agentes antitrombóticos, por ejemplo, prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ejemplo, estreptocinasa, urocinasa, activador de plasminógeno tisular (APT) y complejo activador de plasminógeno-estreptocinasa anisólado (CAPEA), agentes antitrombóticos, por ejemplo, ácido acetil-salicílico (AAS) y clopidogrel, agentes vasodilatadores, por ejemplo, nitratos, fármacos bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiproliferativos, por ejemplo, colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como las interleucinas, factor de crecimiento transformante beta y congéneres del factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos, y otros agentes que pueden modular el tono y la función de los vasos, la arterioesclerosis y la respuesta de curación a una lesión de un vaso o de un órgano después de una intervención. También pueden incluirse antibióticos en las combinaciones o recubrimientos comprendidos por la invención. Además, puede utilizarse un recubrimiento para efectuar el suministro terapéutico de forma localizada dentro de la pared del vaso. Mediante la incorporación del agente activo en un polímero hinchable, el agente activo se liberará al hincharse el polímero.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan o administran junto con barreras tisulares líquidas o sólidas también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen polisacáridos, poliglicanos, seprafilin, interceed y ácido hialurónico.

En algunas realizaciones, los medicamentos que se administran junto con los compuestos descritos en el presente documento incluyen cualquier fármaco adecuado suministrado de manera útil mediante inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparados para la angina, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglucato, ketotifeno o nedocromil; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusígeno, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- α -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]-amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. Será evidente para un experto en la materia que, cuando sea adecuado, los medicamentos se utilizan en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina, o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior), o como solvatos (por ejemplo, hidratos), para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos ilustrativos útiles para una terapia de combinación incluyen agentes como se describe anteriormente, radioterapia, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y gestágenos, andrógenos, hormona adrenocorticotrófica; corticoesteroides y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas corticoesteroides, insulina, agentes hipoglucemiantes orales, y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan la calcificación y el recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como las vitaminas hidrosolubles, complejo de la vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas liposolubles, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos; agentes anticolinesterasa; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y agonistas o antagonistas de los receptores adrenérgicos; y agonistas y antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación, tales como histamina y los antagonistas de histamina, bradicinina y antagonistas de bradicinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan por biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible-2, autacoides, hormonas paracrinas, somatostatina, gastrina, citocinas que participan en interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias humoral y celular, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueantes de canales de sodio, agonistas de los receptores opioides, bloqueantes de canales de calcio, estabilizantes de membrana e inhibidores de leucotrienos.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan la conservación renal del agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica, agentes antihipertensores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de la dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos utilizados para el control de la acidez gástrica, agentes

para el tratamiento de úlceras pépticas, agentes para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes utilizados en el síndrome del intestino irritable, agentes utilizados para la diarrea, agentes utilizados para el estreñimiento, agentes utilizados para la enfermedad inflamatoria intestinal, agentes utilizados para la enfermedad biliar, agentes utilizados para la enfermedad pancreática. Agentes terapéuticos utilizados para tratar infecciones por protozoos, medicamentos utilizados para tratar la malaria, la amebiasis, la giardiasis, la tricomoniasis, la tripanosomiasis y/o la leishmaniosis, y/o fármacos utilizados en la quimioterapia de las helmintosis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, quinolonas trimetoprim-sulfametoxazol y agentes para las infecciones del aparato urinario, penicilinas, cefalosporinas y otros, antibióticos β -lactámicos, un agente que comprende un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos utilizados en la quimioterapia de la tuberculosis, enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium* y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivíricos que incluyen agentes no retrovirales y agentes antirretrovirales.

Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la invención incluyen anticuerpos anti-receptor de tirosina cinasa (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab.

Además, los métodos del presente documento contemplan agentes terapéuticos utilizados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes. Además, agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos hematopoyéticos, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios.

Para el tratamiento del carcinoma renal, se puede combinar un compuesto de la presente invención con sorafenib y/o avastin. Para tratar un trastorno del endometrio, se puede combinar un compuesto de la presente invención con doxorubicina, taxotere (taxol) y/o cisplatino (carboplatino). Para tratar el cáncer de ovario, se puede combinar un compuesto de la presente invención con cisplatino (carboplatino), taxotere, doxorubicina, topotecán y/o tamoxifeno. Para tratar el cáncer de mama, se puede combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (taxol), gemcitabina (capecitabina), tamoxifeno, letrozol, tarceva, lapatinib, PD0325901, avastin, herceptina, OSI-906 y/u OSI-930. Para tratar el cáncer de pulmón, se puede combinar un compuesto de la presente invención con taxotere (taxol), gemcitabina, cisplatino, pemetrexed, Tarceva, PD0325901 y/o avastin.

En otras realizaciones, los agentes útiles en métodos para terapia de combinación con uno o más compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) incluyen: Erlotinib, Afatinib, Iressa, GDC0941, MLN1117, BYL719 (Alpelisib), BKM120 (Buparlisib), CYT387, GLPG0634, Baricitinib, Lestaurtinib, momelotinib, Pacritinib, Ruxolitinib, TG101348, Crizotinib, tivantinib, AMG337, cabozantinib, foretinib, onartuzumab, NVP-AEW541, Dasatinib, Ponatinib, saracatinib, bosutinib, trametinib, selumetinib, cobimetinib, PD0325901, RO5126766, Axitinib, Bevacizumab, Bostutinib, Cetuximab, Crizotinib, Fostamatinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Lenvatinib, Ibrutinib, Panitumumab, Pazopanib, Pegaptanib, Ranibizumab, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, SU6656, Trastuzumab, Tofacitinib, Vandetanib, Vemurafenib, Irinotecán, Taxol, Docetaxel, Rapamicina o MLN0128.

Otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención se encuentran en "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, décima edición, editada por Hardman, Limbird and Gilman, o el Physician's Desk Reference.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en combinación con los agentes divulgados en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. De esta manera, en algunas realizaciones, el uno o más compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes como se describe anteriormente. Cuando se utilizan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente de forma simultánea o separada. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración simultánea en formas farmacéuticas separadas y la administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma farmacéutica y administrarse de forma simultánea. Como alternativa, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse de forma simultánea, donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, puede administrarse un compuesto de la presente invención seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración separado, un compuesto de la invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con unos pocos minutos de diferencia, con unas pocas horas de diferencia o con unos pocos días de diferencia.

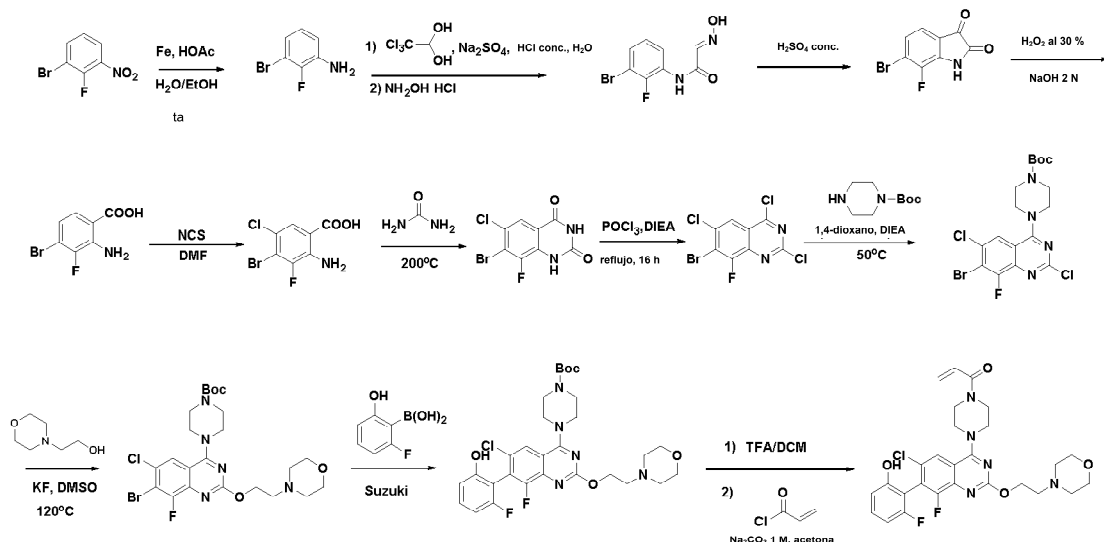
Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos de preparación de tales compuestos. En los siguientes ejemplos, y a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales pueden obtenerse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ejemplo. Otros compuestos de estructura (I'a), (II'a) o (IIIa) se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos generales como se indica en las Tablas 1, 3 y 5.

EJEMPLO 1

1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-(2-MORFOLINOETOXI)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 1 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general A.

3-Bromo-2-fluorobenzanamina

A una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzina (50 g, 228,4 mmol), HOAc (41,1 g, 685,2 mmol), EtOH (420 ml) y H₂O (140 ml) a temperatura ambiente, se le añadió en porciones polvo de hierro (38,4 g, 685,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se neutralizó con una solución de NaOH (5 N). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar el producto en bruto (48 g) en forma de un aceite de color pardo.

N-(3-Bromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida

Una mezcla de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (37,7 g, 228,6 mmol) y Na₂SO₄ (243,5 g, 1714,5 mmol) se disolvió en agua (600 ml) a 60 °C (forma una solución transparente). Se añadió 3-bromo-2-fluorobenzanamina (36 g, 190,5 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, y después se añadió HCl acuoso al 35 % (31,7 ml, 381 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. A esta mezcla, se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (65,7 g, 952,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 h y después se agitó a 100 °C durante 16 h. Se formó el precipitado de color amarillo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado (38,9 g, rendimiento del 78 %).

6-Bromo-7-fluoroindolin-2,3-diona

Al ácido sulfúrico concentrado (270 ml) a 60 °C, se le añadió N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida (29,4 g, 113,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. La TLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en hielo para conseguir un precipitado de color amarillo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo = 200:1 a 20:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (18,9 g, rendimiento del 68 %). **IE-EM** *m/z*: 278,9 [M+H]⁺; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 5,7, 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

Ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico

A una mezcla de 6-bromo-7-fluoroindolin-2,3-diona (18,9 g, 77,5 mmol) en NaOH 2 N (350 ml) a 0 °C, se le añadió

H₂O₂ (30 %, 40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se inactivó con Na₂SO₃, y la mezcla se acidificó con HCl conc. para ajustar el pH a 2. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (17 g, rendimiento del 94 %).

5 Ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (17 g, 72,6 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente, se le añadió NCS (10,2 g, 76,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en salmuera fría. El precipitado se recogió por filtración, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (14,6 g, rendimiento del 75 %). **IE N-EM** *m/z*: 269,8 [M+H]⁺.

7-Bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona

Una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (23,3 g, 110 mmol) y urea (68 g, 1100 mmol) se agitó a 200 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se aclaró con agua hirviendo 3 veces, se recogió por filtración y se secó para proporcionar el producto deseado (24 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color gris.

20 7-Bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina

La mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (14 g, 48 mmol) en POCl₃ (200 ml) y DIPEA (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para retirar POCl₃. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 % / éter de petróleo) y después se lavó con HCl (1 M) para proporcionar el producto (9 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color amarillo.

4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina (9 g, 27,3 mmol) y Et₃N (11,4 ml, 82 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) a temperatura ambiente, se le añadió el piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,07 g, 27,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1 para proporcionar el producto deseado (12 g, rendimiento del 91,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. **IE N-EM** *m/z*: 447,2 [M+H]⁺. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,90-3,87 (m, 4H), 3,67-3,64 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

La mezcla del compuesto 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,1 mmol), 2-morfolinoetan-1-ol (1,4 g, 10,5 mmol) y KF (0,25 g, 4,2 mmol) en DMSO seco (6 ml) se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂CO₃, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de Isolera One (EtOAc/Hexano=0 - 100 %) para proporcionar el producto deseado (675 mg, rendimiento del 56 %).

45 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

A una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (835 mg, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml) en el tubo cerrado herméticamente, se le añadieron ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (1,16 g, 5,0 equiv., 98 %), tetraquis (842 mg, 0,5 equiv.) y 5 ml de Na₂CO₃ acuoso (1 M) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C en el reactor de microondas durante 1 h. Se repitió el procedimiento anterior con otro lote de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (647 mg, 1,0 equiv.), ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (899 mg, 5,0 equiv., 98 %), tetraquis (653 mg, 0,5 equiv.) en 5 ml de Na₂CO₃ acuoso (1 M) y 10 ml de dioxano en el tubo cerrado herméticamente. Estos dos lotes de mezcla de reacción se combinaron, se filtraron y se repartieron entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10 : 1) para proporcionar el producto deseado (811 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido. **IE N-EM** *m/z*: 606,2 [M + H]⁺.

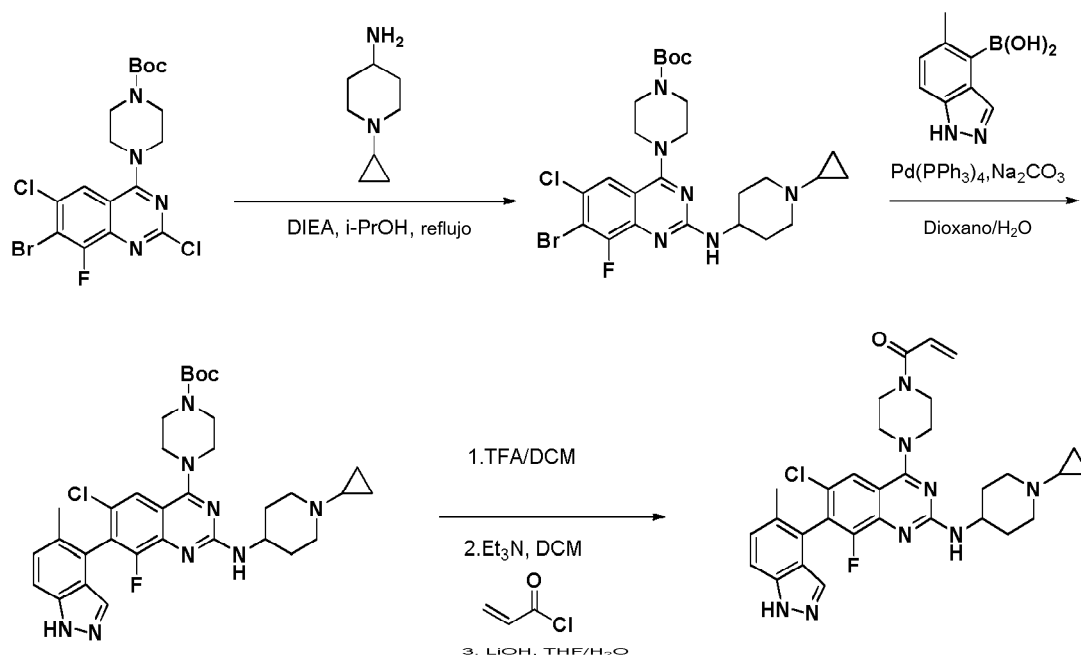
60 1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se añadieron 2,5 ml de TFA en 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (811 mg, 1,0 equiv.) en DCM (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se concentró al vacío.

El residuo obtenido anteriormente se suspendió en Na₂CO₃ acuoso (1 M, 20 ml) y acetona (8 ml). Se añadió cloruro de acrililo (268 µl, 2,1 equiv.). Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar acetona. El residuo se recogió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el producto deseado (135 mg, rendimiento del 18 % en dos etapas). **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 15, 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,17 (dd, *J* = 17, 2,5 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,90-3,76 (m, 8H), 3,55 (t, *J* = 5 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H); **IE-EM** *m/z*: 560,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 2

1-(4-(6-CLORO-2-((1-CYCLOPROPILPIPERIDIN-4-IL)AMINO)-8-FLUORO-7-(5-METIL-1H-INDAZOL-4-IL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 2 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general B.

4-(7-bromo-6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla agitada de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 10,43 mmol) y 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (4,4 g, 31,24 mmol) en i-PrOH (80 ml), se le añadió DIPEA (3,4 g, 26,03 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:MeOH = 150:1 a 20:1) para proporcionar el producto deseado (6 g, rendimiento del 98 %).

4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

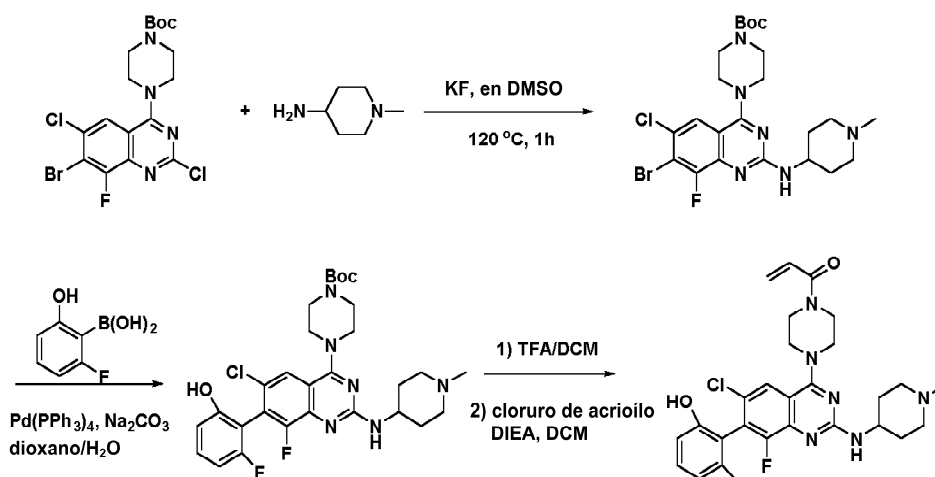
Se suspendieron 4-(7-bromo-6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6 g, 10,28 mmol), ácido (5-metil-1H-indazol-4-il)borónico (5,4 g, 30,83 mmol), Na₂CO₃ (3,3 g, 30,83 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,2 g, 1,03 mmol) en una mezcla de dioxano (160 ml) y agua (40 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para proporcionar el producto deseado (3,8 g, rendimiento del 54 %).

1-(4-(6-Cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada de 4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,7 g, 4,26 mmol) en diclorometano (40 ml), se le añadió TFA (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (60 ml), se trató con NaHCO₃, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (2,0 g). El producto en bruto se disolvió en diclorometano (60 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla, se le añadió TEA (1,1 g, 11,24 mmol), seguido de adición lenta de cloruro de acrilóilo (481 mg, 5,34 mmol) en diclorometano (30 ml) (durante 10 min). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en la mezcla de THF y H₂O (4/1, 20 ml). Después, se añadió LiOH·H₂O (1,0 g, 25 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La TLC mostró la conversión completa. La mezcla se acidificó con HCl (1 N) para ajustar a pH = 6-7 y después se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1,50:1,20:1) para proporcionar el producto puro (800 mg, 36,4 %) (Nota: La temperatura del baño de agua del evaporador rotatorio se controló por debajo de 30 °C). **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,15 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* = 10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 2, 16,4 Hz, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 9H), 2,92 (s, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,40-0,28 (m, 4H). **IE-EM** *m/z*: 589,3[M + H]⁺.

EJEMPLO 3

1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-((1-METILPIPERIDIN-4-IL)AMINO)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 3 proporciona otra preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general B.

4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (504 mg, 1,0 equiv.) en DMSO (20 ml), se le añadieron KF (308 mg, 5,0 equiv.) y 1-metilpiperidin-4-amina (192 µl, 1,4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua y se extrajo con isopropanol al 20 % en diclorometano. La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el producto deseado (614 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido. **IE-EM** *m/z*: 557,1 [M + H]⁺.

4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-metilpiperidm-4-il)amino)quinazolm-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (362 mg, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente, se le añadieron ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (476 mg, 5,0 equiv., 98 %), tetraquis (346 mg, 0,5 equiv.) y Na₂CO₃ acuoso (1 M, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C en el reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriarse, se filtró y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el producto deseado (352 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido. **IE-EM** *m/z*: 589,3 [M + H]⁺.

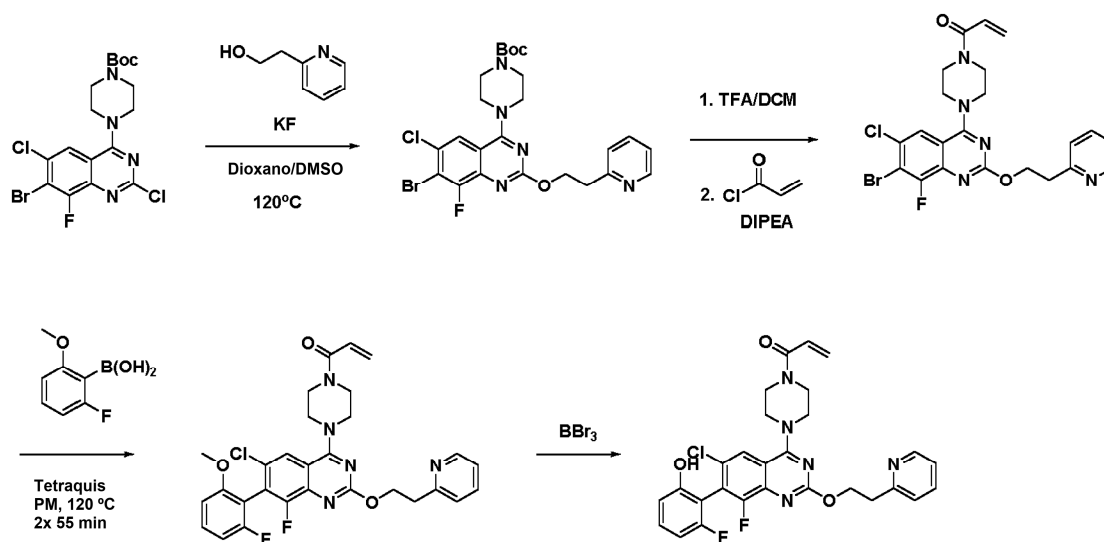
1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-

ii)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido anteriormente (352 mg, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml), se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se concentró y se secó al vacío. El producto en bruto se disolvió en DCM (10 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla, se le añadieron DIEA (1,04 ml, 10,0 equiv.) y cloruro de acrilóilo (53 µl, 1,1 equiv.) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla se calentó a TA, se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el producto deseado (40 mg, rendimiento del 12 %). **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 15, 8 Hz, 1H), 6,803 (m, 3H), 6,166 (dd, *J* = 16,5, 2 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,5, 2 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,80-3,75 (m, 8H), 3,04 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (s, 2H); **IEN-EM** *m/z*: 543,2 [M + H]⁺.

EJEMPLO 4

1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-(2-(PIRIDIN-2-IL)ETOXI)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 4 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general C.

4-(7-Bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

La mezcla de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 1,04 mmol), 2-(piridin-2-il)etan-1-ol (1,28 g, 10,5 mmol) y KF (0,61 g, 10,5 mmol) en dioxano seco/DMSO (1:1, 10 ml) se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Isolera One Biotage, EtOAc/Hexano = 0-100 %) para proporcionar el producto deseado. El material se usó directamente en la siguiente etapa.

1-(4-(7-Bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

La mezcla de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato obtenido anteriormente en 50 % de TFA en DCM (10 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La mezcla se concentró al vacío para reducir el volumen de disolvente a 10 ml. A esta mezcla a 0 °C, se le añadieron 0,3 ml de NEt₃ seguido de cloruro acrílico (190 mg, 2,1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (0,6 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 1-(4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenida anteriormente (135 mg, 0,26 mmol), ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (78,5 mg, 0,39 mmol) y tetraquis (45 mg, 0,039 mmol) en codisolvente de dioxano (3 ml) y Na₂CO₃ 0,5 M (1 ml) se agitó en un tubo cerrado

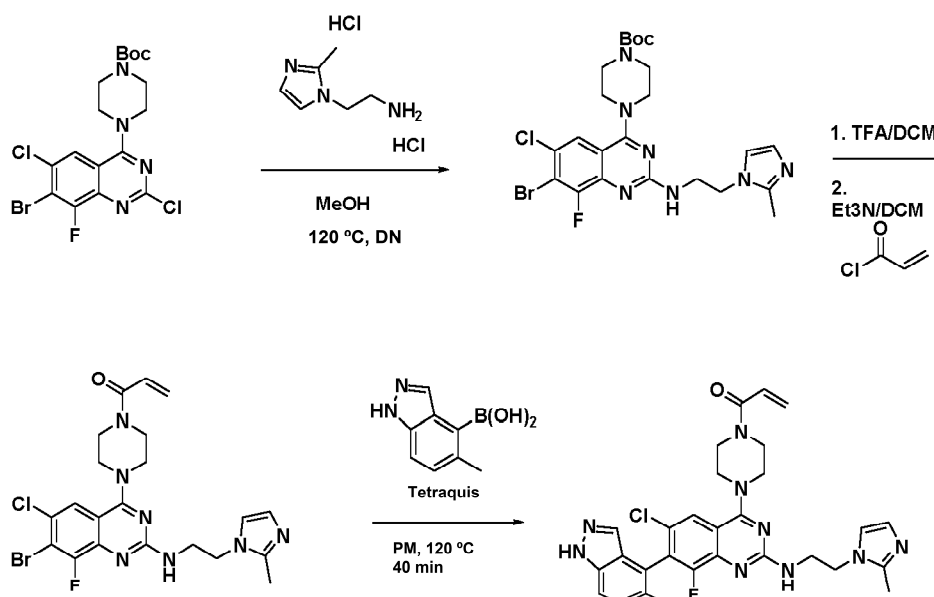
herméticamente en un reactor de microondas a 120 °C durante 55 min. Se añadió una cantidad adicional de ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (78,5 mg, 0,39 mmol) y tetraquis (45 mg, 0,039 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un reactor de microondas a 120 °C durante 55 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se repitió la reacción anterior a la misma escala. Los dos lotes combinados se purificaron mediante Isolera One (MeOH/DCM = 0-5 %) para proporcionar el producto deseado (120 mg, rendimiento del 82 %).

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (120 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) a -78 °C, se le añadió BBr₃ (1,0 M, 2 ml) en DCM y la mezcla resultante se agitó de -78 °C a TA durante 3 h. A esta mezcla, se le añadió i-PrOH (1 ml) y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de Isolera One (MeOH/DCM = 0-5 %) para proporcionar el producto deseado (59 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,76-6,87 (m, 3H), 6,16 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 6,5, 7,0 Hz, 2H), 3,7-3,9 (m, 8H), 3,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H); **IE-EM** m/z: 553,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 5

1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-2-((2-(2-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)ETIL)AMINO)-7-(5-METIL-1H-INDAZOL-4-IL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 5 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general D.

4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

La mezcla de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,5 mmol), diclorhidrato de 2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etan-1-amina (119 mg, 0,6 mmol) y DIEA (195 mg, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml) en un recipiente a presión se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a TA y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin más purificación.

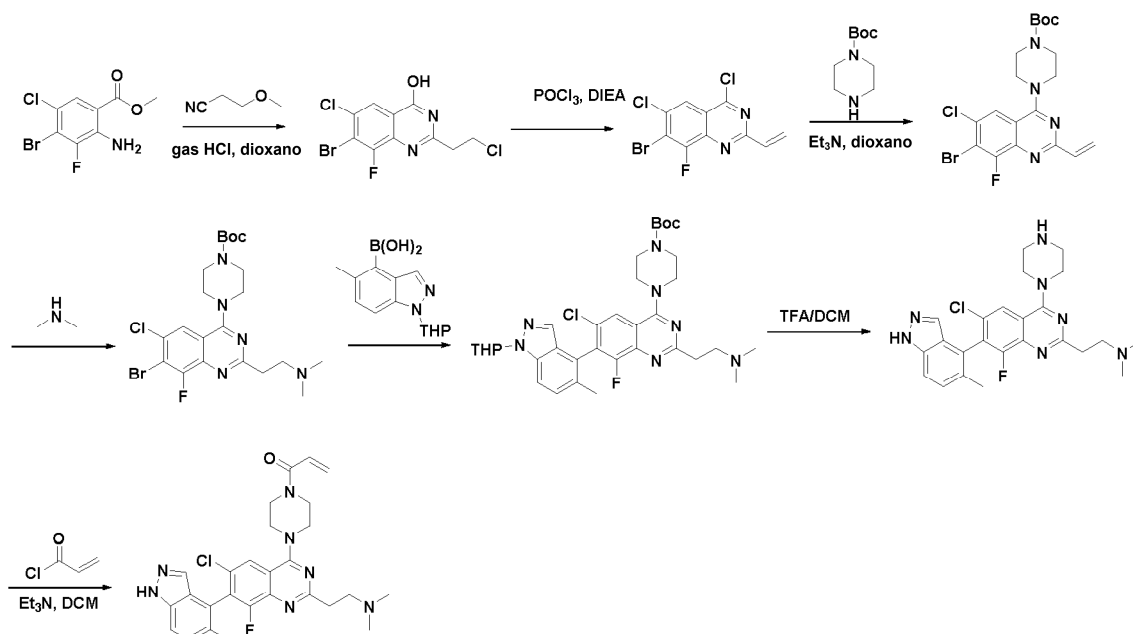
1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-2-((2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etil)amino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo usando ácido (5-metil-1H-indazol-4-il)borónico en lugar de ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico en la etapa de acoplamiento de Suzuki de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 4**. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 13,14 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 10,5, 16,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,18 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 10,5 Hz,

1H), 4,08 (s a, 2H), 3,53-3,87 (m, 10H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); **IEN-EM** m/z : 575,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 6

5 1-(4-(6-CLORO-2-(2-(DIMETILAMINO)ETIL)-8-FLUORO-7-(5-METIL-1H-INDAZOL-4-IL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



10 El Ejemplo 6 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general E.

7-Bromo-6-cloro-2-(2-cloroetil)-8-fluoroquinazolin-4-ol

15 Una mezcla de 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 1,77 mmol) y 3-metoxipropanonitrilo (1,1 g, 12,94 mmol) en dioxano (30 ml) se soplo con gas HCl durante 50 min a TA. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (58 mg, rendimiento del 10 %). **IEN-EM** m/z : 339,9 $[M+H]^+$.

20

7-Bromo-4,6-dicloro-8-fluoro-2-vinilquinazolina

25 La mezcla de 7-bromo-6-cloro-2-(2-cloroetil)-8-fluoroquinazolin-4-ol (350 mg, 1,03 mmol) y DIEA (3 ml) en POCl₃ (30 ml) se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió a una solución de diclorometano-Et₃N. La mezcla resultante se vertió en una solución 1 M de HCl (150 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:10) para proporcionar el producto (120 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** m/z : 322,9 $[M+H]^+$.

30 *tert*-butil-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-vinilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

35 Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoro-2-vinilquinazolina (120 mg, 0,373 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (84 mg, 0,447 mmol) y Et₃N (38 mg, 0,373 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5) para proporcionar el producto (110 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite de color naranja. **IEN-EM** m/z : 473. 1 $[M+H]^+$.

40 *tert*-butil-4-(7-bromo-6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de *tert*-butil-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-vinilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (110 mg, 0,23 mmol) en dimetilamina (2,0 M en THF), se le añadió AcOH (5 gotas) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(MeOH/DCM = 1:10) para proporcionar el producto deseado (82 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color pardo. **IEN-EM** m/z : 516,2 $[M+H]^+$.

5 *tert*-butil-4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etil)-8-fluoro-7-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 4-(7-bromo-6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (82 mg, 0,16 mmol), ácido (5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)borónico (165 mg, 0,64 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,024 mmol) y Na₂CO₃ (51 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (15 ml/5 ml) se agitó a 110 °C en argón durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución 2 M de NaOH, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar el producto deseado (37 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un aceite de color naranja. **IEN-EM** m/z : 652,4 $[M + H]^+$.

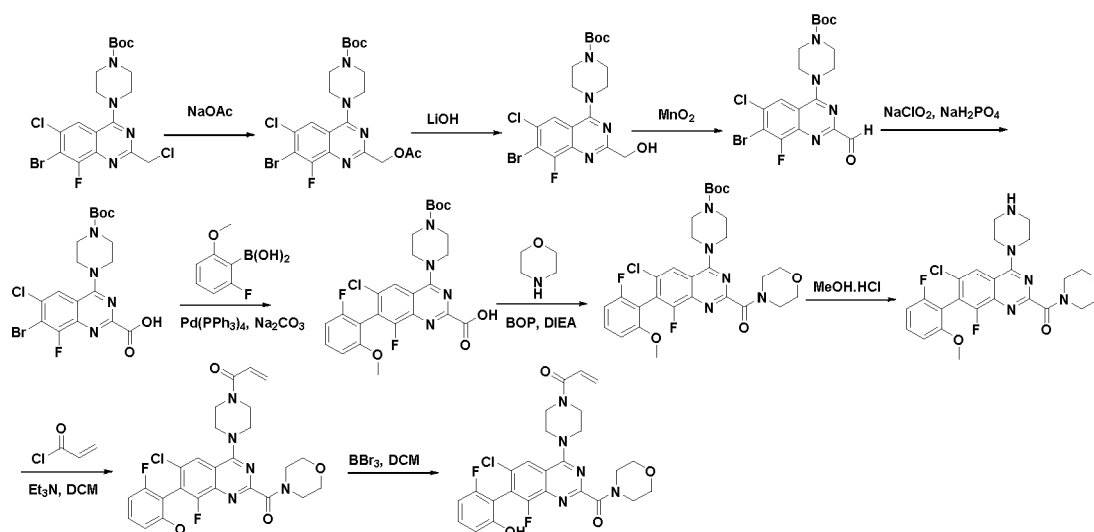
15 1-(4-(6-Cloro-2-(2-(dimetilamino)etil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de *tert*-butil-4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etil)-8-fluoro-7-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (37 mg, 0,057 mmol) en 10 ml de solución al 20 % de TFA-DCM se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío.

A una solución del residuo obtenido anteriormente en DCM (20 ml) y Et₃N (58 mg, 0,57 mmol) a -40 °C, se le añadió gota a gota cloruro de acrililo (5 mg, 0,057 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La mezcla se inactivó con 20 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía sobre Al₂O₃ seguido de Pre-HPLC purificación para proporcionar el producto deseado. **IEN-EM** m/z : 523,3 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 7

30 1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-(MORFOLINO-4-CARBONIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 7 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general F.

35 *tert*-butil-4-(2-(acetoximetil)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de *tert*-butil-4-(7-bromo-6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,25 g, 4,56 mmol) y NaOAc (1,12 g, 13,69 mmol) en DMSO (70 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 4). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5 a 1:3) para proporcionar el producto deseado (1,27 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** m/z : 519,2 $[M+H]^+$.

45 *tert*-butil-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(hidroximetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

A una mezcla de *tert*-butil-4-(2-(acetoximetil)-7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (1,27 g, 2,45 mmol) en THF (50 ml), se le añadió LiOH.H₂O (412 mg, 9,81 mmol) en agua (40 ml) y la mezcla resultante se

agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5 a 1:2) para proporcionar el producto deseado (969 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 477,1 [M+H]⁺.

5 ***terc*-butil-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-formilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato**

Una mezcla de *terc*-butil-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(hidroximetil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (969 mg, 2,04 mmol) en diclorometano (110 ml), se le añadió MnO₂ (1,77 g, 20,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se filtró a través de cromatografía sobre sílice y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (892 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo.

ácido 7-bromo-4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-carboxílico

15 A una mezcla de *terc*-butil-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-formilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (892 mg, 1,88 mmol) en una mezcla de THF (30 ml), diclorometano (10 ml), *t*-BuOH (30 ml) y H₂O (30 ml) a 0 °C, se le añadieron NaClO₂ (682 mg, 7,54 mmol), NaH₂PO₄ (904 mg, 7,54 mmol) y 2-metilbut-2-eno (923 mg, 13,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con 50 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, y después se ajustó a pH 3 con HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (1,35 g) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 489,3 [M+H]⁺. El producto en bruto se usó directamente en la etapa siguiente.

25 **ácido 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-2-carboxílico**

Una mezcla de ácido 7-bromo-4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-carboxílico (800 mg, 1,63 mmol) y ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (832 mg, 4,90 mmol), Na₂CO₃ (692 mg, 6,54 mmol) en dioxano (40 ml) y H₂O (10 ml) se agitó a 100 °C en argón durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se añadieron 50 ml de HCl 0,5 M y después se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto (725 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 535,3 [M+H]⁺.

35 ***terc*-butil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(morfolin-4-carbonil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato**

Una mezcla de ácido 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-2-carboxílico (200 mg, 0,37 mmol), morfolina (81 mg, 0,94 mmol) y BOP (248 mg, 0,56 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió DIEA (193 mg, 1,496 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2 a 1:1 y diclorometano/MeOH = 40:1) para proporcionar el producto deseado (213 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. **IEN-EM** *m/z*: 604,4 [M+H]⁺.

45 **1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(morfolin-4-carbonil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona**

Una mezcla de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(morfolin-4-carbonil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (213 mg, 0,33 mmol) en una solución MeOH.HCl (20 ml, 2,8 M) se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y Et₃N (178 mg, 1,76 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (48 mg, 0,33 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min y se inactivó mediante 20 ml solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) para proporcionar el producto deseado (169 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 558,3 [M+H]⁺.

1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-carbonil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

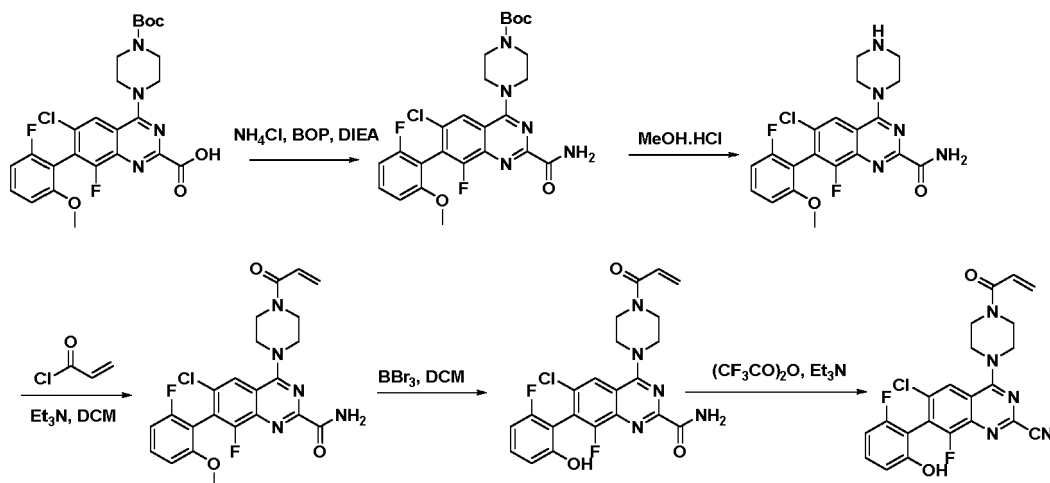
60 A una solución de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(morfolin-4-carbonil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (169 mg, 0,30 mmol) en DCM (30 ml) a -78 °C en nitrógeno, se le añadió BBr₃ (265 mg, 1,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h y a 30 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución de NaHCO₃ a -30 °C y después se extrajo con un codisolvente al 10 % de MeOH-DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) seguido de purificación en placa de TLC prep. para proporcionar el producto deseado (25 mg, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color blanco. **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,35 (s, 1H), 8,08 (s,

1H), 7,41 (dd, $J = 8,4, 15,6$ Hz, 1H), 6,88 (m, 3H), 6,20 (dd, $J = 2,4, 16,8$ Hz, 1H), 5,76 (dd, $J = 2,4, 10,0$ Hz, 1H), 3,98 (m, 16H); **IEN-EM** m/z : 454,3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 8

5

4-(4-ACRILILOILPIPERAZIN-1-IL)-6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-2-CARBONITRILLO



10

El Ejemplo 8 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general G.

tert-butil-4-(2-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato

- 15 A una mezcla de ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-2-carboxílico (525 mg, 0,98 mmol) y NH_4Cl (131 mg, 2,45 mmol), BOP (651 mg, 1,47 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió DIEA (633 mg, 4,91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 40:1 a 30:1) para proporcionar el producto deseado (288 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. **IEN-EM** m/z : 604,4 $[M+H]^+$.

20

4-(4-Acridoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en **Ejemplo 7**. **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,34 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 6,89-6,81 (m, 3H), 6,20 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 16,4$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,84 (m, 4H); **IEN-EM** m/z : 474,3 $[M+H]^+$.

30

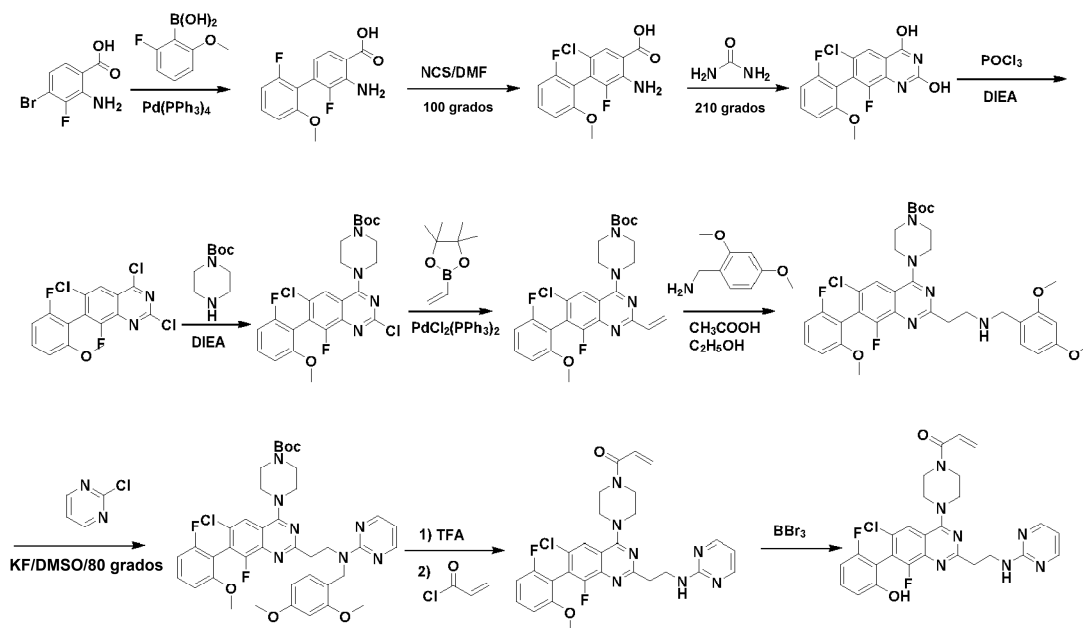
4-(4-Acridoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-carbonitrilo

- 35 A una mezcla de 4-(4-acridoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-carboxamida (70 mg, 0,15 mmol) en DCM (30 ml) y Et_3N (2 ml), se le añadió $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 min. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (70 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (24 mg, rendimiento del 36 %). **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,43 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,21 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,06 (m, 8H); **IEN-EM** m/z : 456,3 $[M+H]^+$.

40

EJEMPLO 9

1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-(2-(PIRIMIDIN-2-ILAMINO)ETIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 9 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general H.

5 ácido 3-amino-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

A una solución agitada de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (10 g, 43 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) y agua (100 ml), se le añadieron ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (36 g, 213 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2,5 g, 2,15 mmol) y Na_2CO_3 (27 g, 258 mmol). La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno varias veces, y después se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a TA y se repartió entre agua acetato de etilo. La capa orgánica se descargó, y se añadió una solución 1 M de HCl a la fase acuosa para ajustar pH <3. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (11 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. **IE-EM** m/z : 280,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ácido 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

A una solución de ácido 3-amino-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (11 g, 39,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a TA, se le añadió N-clorosuccinimida (5,27 g, 39,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y después, se añadió lentamente a H_2O (300 ml). La mezcla se filtró y la torta se secó para proporcionar el producto deseado (11,5 g, rendimiento del 93,1 %) en forma de un sólido de color pardo.

6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-2,4-diol

Una mezcla de ácido metil 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (11,5 g, 37 mmol) y urea (22,5 g, 370 mmol) se agitó a 210 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se diluyó con agua (300 ml). La mezcla se filtró y la torta se secó para proporcionar el producto deseado (10 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color pardo.

2,4,6-Tricloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina

La mezcla de 6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-2,4-diol (10 g, 29,7 mmol) en POCl_3 (200 ml) y DIPEA (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío para retirar POCl_3 . El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % / éter de petróleo) para proporcionar el producto (6,8 g, rendimiento del 61,5 %) en forma de un sólido de color pardo.

4-(2,6-dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 2,4,6-tricloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina (6,8 g, 18,2 mmol) y DIEA (2,82 g, 21,8 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a TA, se le añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,39 g, 18,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo = 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (9

g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 524,1 [M+H]⁺.

4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-vinilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 A una solución agitada de 4-(2,6-dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,14 g, 6 mmol) en THF (100 ml), se la añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,85 g, 12 mmol), dicloruro de paladio (II)bis(trifenilfosfina) (420 mg, 0,598 mmol) y K₃PO₄·3H₂O (27 g, 258 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno varias veces y después se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo = 0-50 %) proporcionó el producto deseado (2,5 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 517,1 [M+H]⁺.

15 **4-(6-cloro-2-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)etil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

- La mezcla de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-vinilquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 4,84 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1,62 g, 9,68 mmol) en etanol (20 ml) y ácido acético (2 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío para retirar etanol. Se añadió una solución de NaHCO₃ para ajustar pH>7 y después se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Después de la evaporación de la capa orgánica combinada, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (NH₃ 7 M en CH₃OH/DCM = 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (800 mg, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanco. **IEN-EM** *m/z*: 684 [M+H]⁺.

25 **4-(6-cloro-2-(2-((2,4-dimetoxibencil)(pirimidin-2-il)amino)etil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

- A una solución agitada de 4-(6-cloro-2-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)etil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 0,44 mmol) en DMSO (15 ml), se añadieron KF (76 mg, 1,32 mmol) y 2-cloropirimidina (100 mg, 0,88 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 0-5 %) para proporcionar el producto deseado (310 mg, rendimiento del 92,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 762,1 [M+H]⁺.

35 **N-(2-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)etil)pirimidin-2-amina**

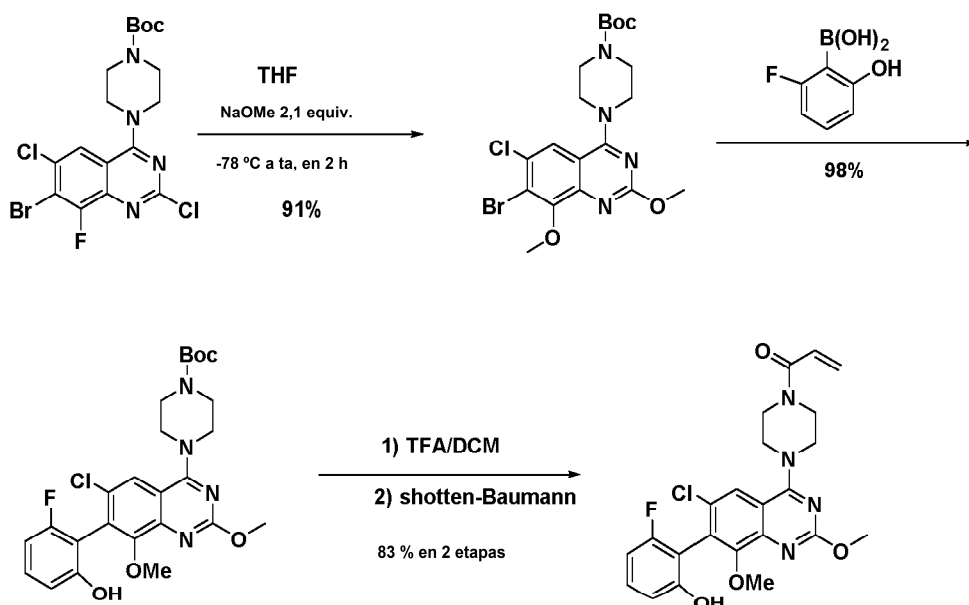
- La mezcla de 4-(6-cloro-2-(2-((2,4-dimetoxibencil)(pirimidin-2-il)amino)etil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (310 mg, 0,41 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) se agitó a TA durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se basificó con una solución de NaHCO₃ para ajustar pH > 7 y después, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Después de la evaporación de la capa orgánica combinada, se obtuvo el producto deseado (200 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 662,1 [M+H]⁺.

45 **1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(pirimidin-2-ilamino)etil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona**

- El compuesto del título se preparó a partir de N-(2-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)etil)pirimidin-2-amina de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 7**. **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,28 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 6,55-6,53 (m, 1H), 6,20-6,16 (dd, *J* = 1,6, 18,4 Hz, 1H), 5,16-5,13 (dd, *J* = 1,2, 12,0 Hz, 1H), 3,88-3,76 (m, 10H), 3,10-3,06 (m, 2H). **IEN-EM** *m/z*: 552,1 [M + H]⁺.

EJEMPLO 10

- 55 1-(4-(6-CLORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2,8-DIMETOXIQUEINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 10 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general J.

5 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-dimetoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz, 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,5 mmol) se secó a alto vacío durante una noche. Se añadió NaH y la mezcla se enfrió a -78 °C, después, se añadió THF (2 ml, enfriado a -78 °C). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA en 2 h, y después se congeló a -78 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con THF/agua y se diluyó adicionalmente con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-4 % en DCM) para proporcionar el producto deseado (221 mg, rendimiento del 91 %). **IEN-EM** *m/z*: 487,1 [M+H]⁺.

15 2-(6-Cloro-2,8-dimetoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-3-fluorofenol

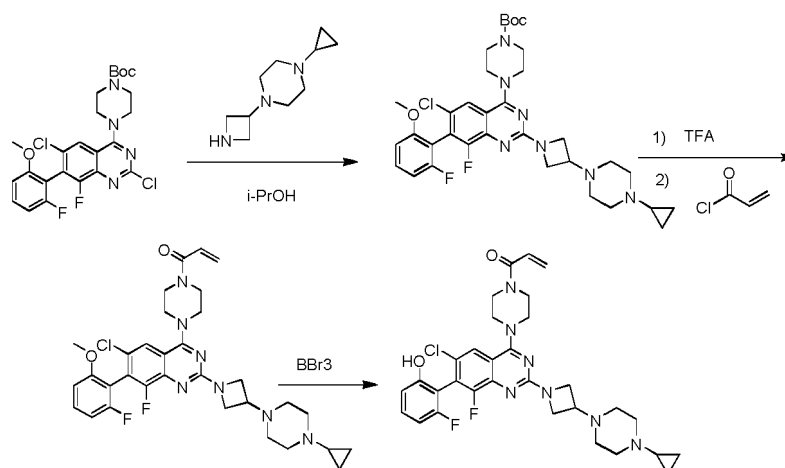
Una solución de 4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,8-dimetoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (117 mg, 0,27 mmol) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml), se agitó durante 10 min a TA. La mezcla se concentró al vacío y el residuo obtenido, 2-(6-cloro-2,8-dimetoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-3-fluorofenol, se usó directamente en la siguiente etapa.

1-(4-(6-Cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,8-dimetoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 2-(6-cloro-2,8-dimetoxi-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-3-fluorofenol (supuestamente, 0,226 mmol) en 4 ml de metil-THF y 2 ml de agua, se le añadió lentamente NaHCO₃ sólido (190 mg, 2,26 mmol, 10 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. Después, se añadió cloruro de acrililo y la reacción se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se trató con NaOH ac. (1 N, 2 ml) durante 5 min. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-7 % en DCM) para proporcionar el producto deseado (88,4 mg, 83 %). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 17, 10,5 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 17, 1,5 Hz, 1H), 5,78 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,03 (s, 3H); **IEN-EM** *m/z*: 473,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 11

1-(4-(6-CLORO-2-(3-(4-CYCLOPROPILPIPERAZIN-1-IL)AZETIDIN-1-IL)-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 11 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general K.

5 **4-(6-cloro-2-(3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)azetidm-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se disolvieron 4-(2,6-dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,76 mmol), 1-(azetidin-3-il)-4-ciclopropilpiperazina (207 mg, 1,14 mmol) y DIEA (186 mg, 1,53 mmol) en i-PrOH (20 ml). La solución se agitó a 100 °C durante 16 h. Se dejó enfriar a TA y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/diclorometano = 0-5 %) para proporcionar el producto deseado (300 mg, rendimiento del 58,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 670,5 [M+H]⁺.

15 **1-(4-(6-Cloro-2-(3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona**

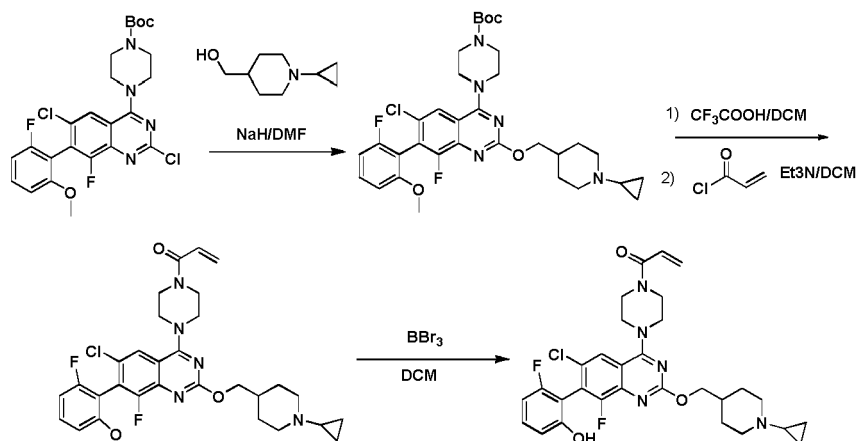
La mezcla de 4-(6-cloro-2-(3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,45 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar ácido 2,2,2-trifluoroacético. Se añadió una solución de NaHCO₃ para ajustar a pH>7 y después, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió Et₃N (68 mg, 0,38 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de acrililo (50 mg, 0,54 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 h, se vertió en agua y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 1-2 %/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (220 mg, rendimiento del 78,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 624,3 [M + H]⁺.

30 **1-(4-(6-Cloro-2-(3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona**

A una solución de 1-(4-(6-cloro-2-(3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (220 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (40 ml) a -78 °C, se le añadió BBr₃ (883 mg, 3,53 mmol). La solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se enfrió a -40 °C, se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM (30 ml X 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/diclorometano = 0-5 %) para proporcionar el producto deseado (55 mg, rendimiento del 25,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 610,3 [M+H]⁺; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,20 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 3H), 6,20-6,15 (dd, *J* = 2, 16,8 Hz, 1H), 5,75-5,72 (dd, *J* = 2,4, 10,8 Hz, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,92-3,75 (m, 8H), 3,36-3,34 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,55-2,31 (m, 8H), 1,60-1,57 (m, 1H), 0,40-0,38 (m, 2H), 0,28-0,27 (m, 2H).

EJEMPLO 12

45 **1-(4-(6-CLORO-2-((1-CYCLOPROPILPIPERIDIN-4-IL)METOXI)-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA**



El Ejemplo 12 proporciona un procedimiento ejemplar de acuerdo con el Método L

5 4-(2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (1-ciclopropilpiperidin-4-il)metanol (258 mg, 1,67 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C, se la añadió NaH (67 mg, 1,67 mmol, 60 % en aceite). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió 4-(2,6-dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Esta mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5-10 % de metanol/dicloroetano) para proporcionar el producto deseado (150 mg, 28 % de rendimiento).

1-(4-(2-((1-Ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

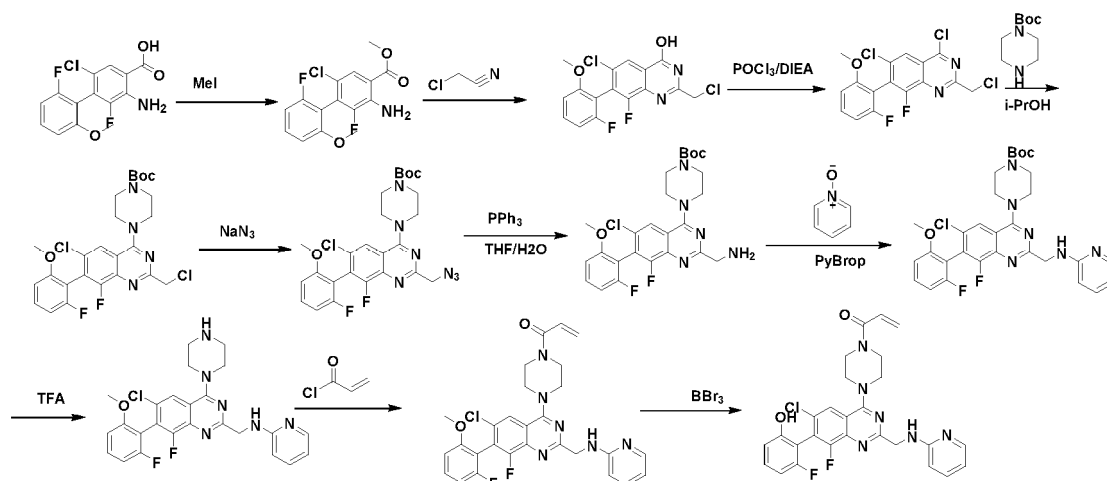
A una solución de 4-(2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió TFA (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se añadió a la mezcla de Et₃N (83,6 mg, 0,83 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió cloruro de acrililo (25 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 h, se vertió en agua y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (1-2 % de metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (100 mg, 61 % de rendimiento).

1-(4-(2-((1-Ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (100 mg, 0,167 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C, se le añadió BBr₃ (418 mg, 1,67 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Esta mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5-10 % de metanol/dicloroetano) para proporcionar el producto deseado (28 mg, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido. IEN-EM *m/z*: **584,3 [M+H]⁺**; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 3H), 6,20-6,16 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,77-5,73 (dd, *J* = 2,1, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,89-3,76 (m, 8H), 2,97 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 4H), 0,41 (m, 2H), 0,28 (m, 2H).

EJEMPLO 13

1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-((PIRIDIN-2-ILAMINO)METIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 13 proporciona un procedimiento ejemplar de acuerdo con el Método M

5 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron ácido 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (2 g, 6,41 mmol) y K_2CO_3 (1,33 g, 9,62 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió CH_3I (0,994 g, 7,05 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el producto deseado (1,9 g, rendimiento del 90,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. **IEN-EM** m/z : 328,0 $[M+H]^+$.

15 6-Cloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-ol

Se disolvieron 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (1,85 g, 5,67 mmol) y 2-cloroacetronitrilo (2,2 g, 28,37 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml), se vaporizó gas HCl en la solución durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el producto deseado (1,85 g, rendimiento del 88,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. **IEN-EM** m/z : 371,1 $[M+H]^+$.

25 4,6-Dicloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina

Se disolvió 6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-ol (1,9 g, 5,14 mmol) en $POCl_3$ (40 ml). Se añadió DIPEA (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para proporcionar el producto deseado (1,1 g, rendimiento del 55,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

35 4-(6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 4,6-dicloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina (1,1 g, 2,84 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (791 mg, 4,25 mmol) en isopropanol (100 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 0-50 %) para proporcionar el producto deseado (650 mg, rendimiento del 42,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40 4-(2-(azidometil)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 4-(6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (650 mg, 1,21 mmol) en DMSO (10 ml), se le añadió NaN_3 (118 mg, 1,81 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el producto deseado (600 mg, rendimiento del 90,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

4-(2-(aminometil)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron 4-(2-(azidometil)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (600 mg, 1,09 mmol) y PPh_3 (574 mg, 2,18 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para dar el producto deseado en bruto (600 mg). **IEN-EM** m/z : 520,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-((piridin-2-ilamino)metil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 4-(2-(aminometil)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,15 mmol), piridina N-óxido (120 mg, 1,26 mmol) y Py-BrOP (804 mg, 1,73 mmol), se le añadió DIEA (445 mg, 3,45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el producto deseado (450 mg, rendimiento del 66,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. **IEN-EM** m/z : 597,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-((6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)metil)piridin-2-amina

Se disolvió 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-((piridin-2-ilamino)metil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (450 mg, 0,76 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar TFA. Se añadió una solución de NaHCO_3 para ajustar a $\text{pH}>7$ y después, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (330 mg, rendimiento del 87,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-((piridin-2-ilamino)metil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

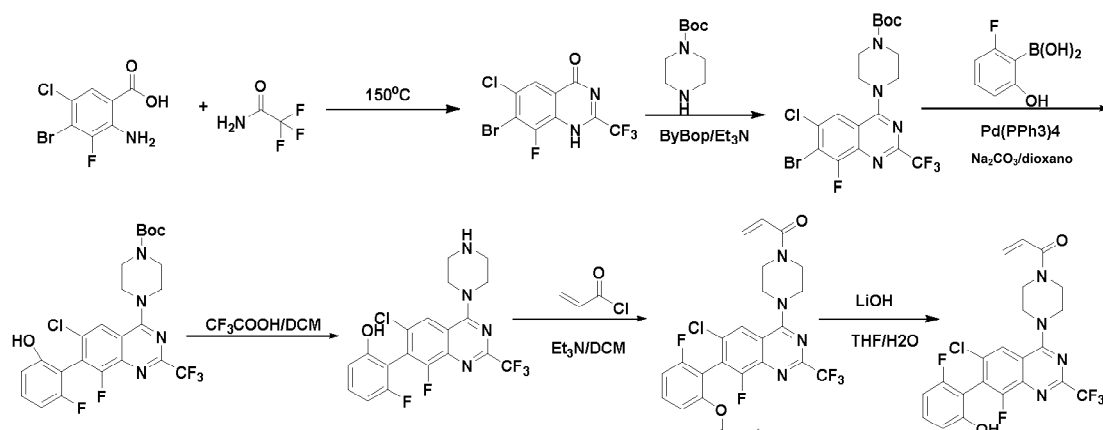
Se disolvieron N-((6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)metil)piridin-2-amina (330 mg, 0,667 mmol) y Et_3N (80,8 mg, 0,801 mmol) en diclorometano (20 ml) y se enfriaron a -78°C , se añadió cloruro de acrilóilo (61 mg, 0,337 mmol) en la solución. La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 min, se añadió una solución de NaHCO_3 para ajustar $\text{pH}>7$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH = 30:1) para proporcionar el producto deseado (220 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. **IEN-EM** m/z : 551,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((piridin-2-ilamino)metil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-((piridin-2-ilamino)metil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (220 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C , se añadió gota a gota BBr_3 (1,0 g, 4 mmol) en la solución. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se enfrió a -30°C y se añadió una solución de NaHCO_3 para ajustar $\text{pH}>7$ y después, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH = 30:1) seguido de HOLC prep. para proporcionar el producto deseado (40 mg, rendimiento del 18,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. **IEN-EM** m/z : 537,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 4H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 2H), 3,87-3,68 (m, 8H).

EJEMPLO 14

1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-(TRIFLUOROMETIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 14 proporciona un procedimiento ejemplar de acuerdo con el Método O.

5 7-Bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(1H)-ona

La mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (2,0 g, 7,49 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (2,54 g, 22,5 mmol) se agitó a 150 °C durante 48 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (500 mg, rendimiento del 19 %).

4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

La mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(1H)-ona (500 mg, 1,45 mmol), *terc*-butilpiperazin-1-carboxilato (537 mg, 2,89 mmol), trietilamina (439 mg, 4,35 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (1,5 g, 2,89 mmol) en THF (15 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (600 mg, rendimiento del 81 %). IEN-EM *m/z*: 513,3 [M+H]⁺.

4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,48 mmol), ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (449 mg, 2,91 mmol), Pd(PPh₃)₄ (56 mg, 0,048 mmol) y Na₂CO₃ (257 mg, 2,43 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (10 ml/2 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h en argón. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1) para producir el producto deseado (130 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. IEN-EM *m/z*: 545,2 [M+H]⁺.

2-(6-Cloro-8-fluoro-2-(trifluorometil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-3-fluorofenol

A una solución de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml) a TA, se añadió TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución NaHCO₃ y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (100 mg, rendimiento del 100 %).

acrilato de 2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(trifluorometil)quinazolin-7-il)-3-fluorofenilo

A una solución de 2-(6-cloro-8-fluoro-2-(trifluorometil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)-3-fluorofenol en bruto obtenido anteriormente (100 mg, 0,238 mmol) en Et₃N (72 mg, 0,71 mmol) y diclorometano (10 ml) a 0 °C, se añadió el cloruro de acrililo (32 mg, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto (50 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente.

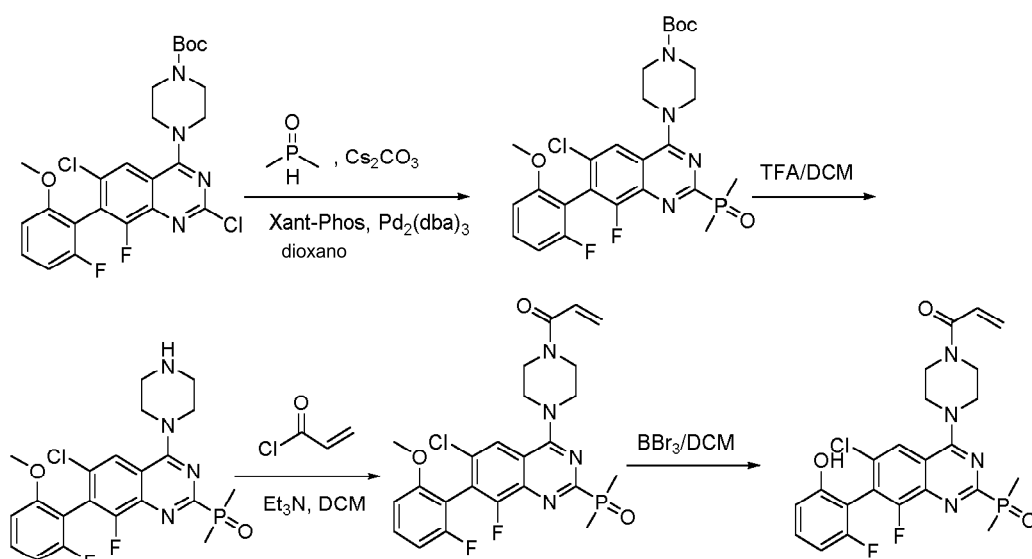
1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se disolvió acrilato de 2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(trifluorometil)quinazolin-7-il)-3-fluorofenilo (50

mg, 0,09 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y H₂O (2,5 ml). Se añadió LiOH.H₂O (37 mg, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (30 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco. **IEN-EM** *m/z*: 499,1 [M+H]⁺; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 3H), 6,21-6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,76-5,74 (dd, *J* = 2,1, 10,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,88-3,79 (m, 8H).

EJEMPLO 15

1-(4-(6-CLORO-2-(DIMETILFOSFORIL)-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 15 proporciona un procedimiento ejemplar de acuerdo con el Método Q.

4-(6-cloro-2-(dimetilfosforil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-(2,6-dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,38 mmol), Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,038 mmol), Cs₂CO₃ (372 mg, 1,14 mmol), Xantphos (22 mg, 0,038 mmol) y óxido de dimetilfosfina (118 mg, 1,52 mmol) en dioxano (25 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en N₂ durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (1-2 % de metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (129 mg, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido.

óxido de (6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)dimetilfosfina

Una mezcla de 4-(6-cloro-2-(dimetilfosforil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (129 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió TFA (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (106 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1-(4-(6-Cloro-2-(dimetilfosforil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

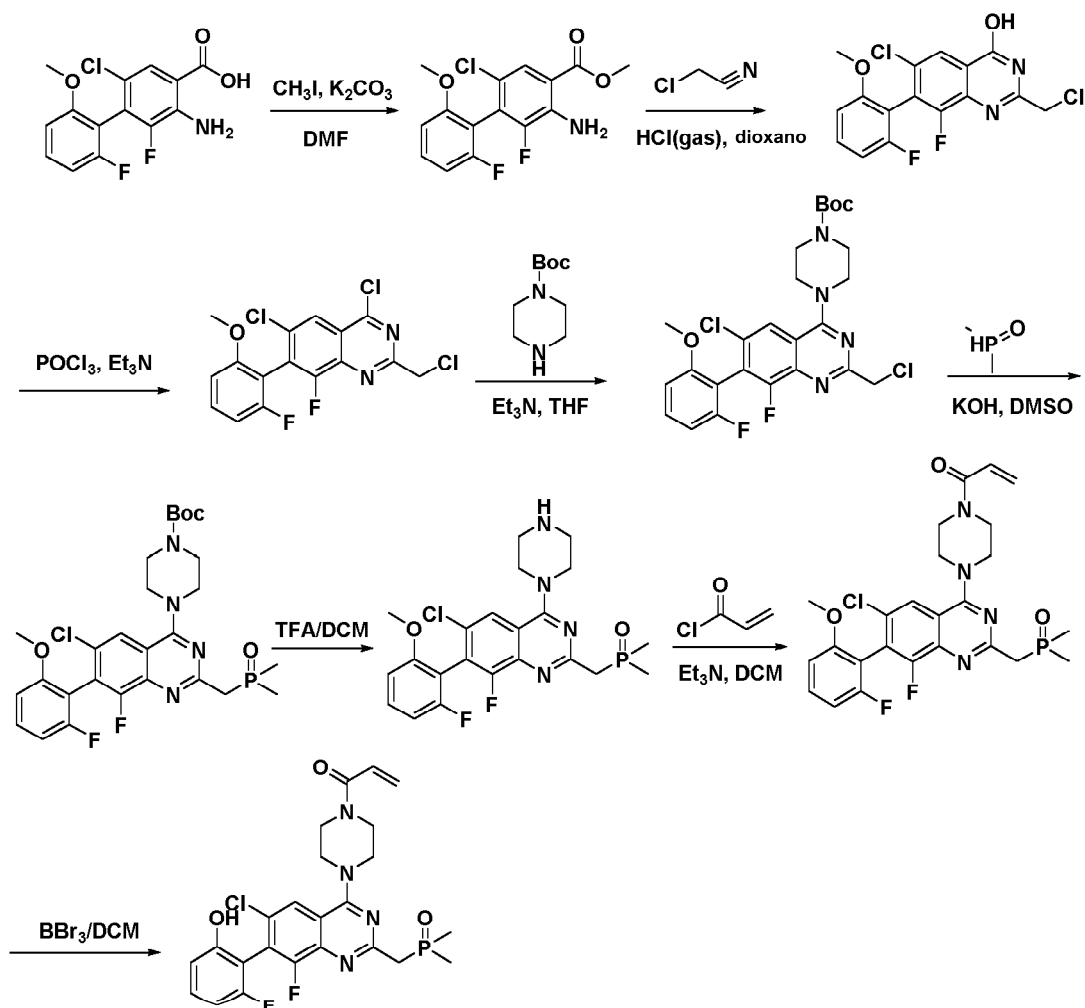
Se añadió óxido de (6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)dimetilfosfina (106 mg, 0,23 mmol) a la mezcla de Et₃N (70 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió cloruro de acrililo (25 mg, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 h, se vertió en agua y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (1-2 % de metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (60 mg, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido.

1-(4-(6-Cloro-2-(dimetilfosforil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-2-(dimetilfosforil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (60 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (30 ml) a -78 °C, se añadió BBr₃ (0,5 ml, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Esta mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5-10 % de metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (30 mg, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido. IEN-EM *m/z*: **507,2 [M+H]⁺**; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 6,18 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,4, 10,0 Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,85-3,77 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).

EJEMPLO 16

1-(4-(6-CLORO-2-((DIMETILFOSFORIL)METIL)-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El ejemplo 16 proporciona un procedimiento ejemplar de acuerdo con el Método R.

20 **3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo**

A una mezcla de ácido 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (2,0 g, 6,4 mmol) en DMF (15 ml) a TA, se le añadieron K₂CO₃ (1,8 g, 12,8 mmol) y CH₃I (1,1 g, 7,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (2,0 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido.

6-Cloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-ol

30 A una mezcla de 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (2,0 g, 6,12 mmol), 2-

cloroacetnitrilo (2,3 g, 30,6 mmol) en dioxano (30 ml), se le burbujeó HCl (gas) durante 1 h y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-20 %/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (2,1 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido.

4,6-Dicloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina

Una mezcla de 6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-ol (2,1 g, 5,66 mmol), Et₃N (4 ml) en POCl₃ (40 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (2,0 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 4,6-dicloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina (2,6 g, 5,13 mmol), Et₃N (1,6 g, 15,39 mmol) en THF (40 ml), se le añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,43 g, 7,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y después se extrajo con MeOH/DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-50 %/éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (2,0 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido.

4-(6-cloro-2-((dimetilfosforil)metil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,86 mmol), KOH (312 mg, 1,14 mmol) y óxido de dimetilfosfina (435 mg, 1,52 mmol) en DMSO (30 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y después, se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (1-5 % de metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (400 mg, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido.

óxido de ((6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)metil)dimetilfosfina

A una mezcla de 4-(6-cloro-2-((dimetilfosforil)metil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,69 mmol) en DCM (20 ml), se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (200 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1-(4-(6-cloro-2-((dimetilfosforil)metil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

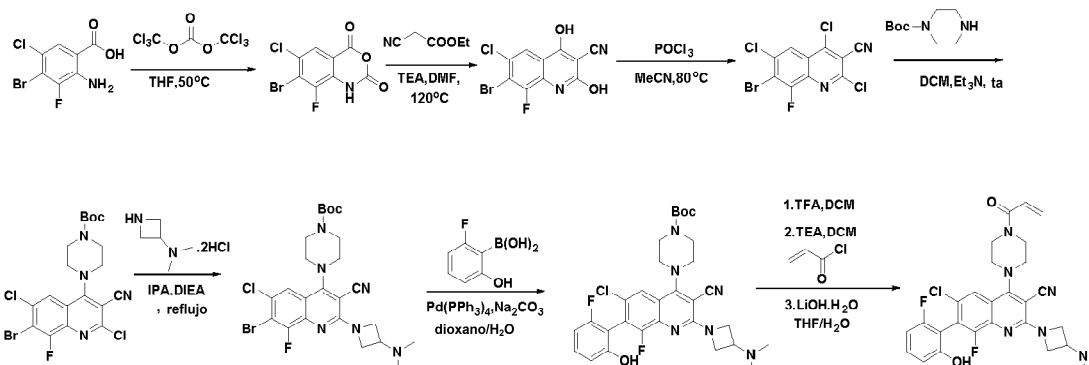
Se añadió óxido de ((6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)metil)dimetilfosfina (200 mg, 0,42 mmol) a la mezcla de Et₃N (127 mg, 1,26 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió cloruro de acrililo (76 mg, 0,84 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 h, se vertió en agua y después se extrajo con MeOH/DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (1-2 % de metanol/dicloroetano) para proporcionar el producto deseado (150 mg, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido.

1-(4-(6-cloro-2-((dimetilfosforil)metil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(4-(6-cloro-2-((dimetilfosforil)metil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (150 mg, 0,28 mmol) en DCM (20 ml) a -78 °C, se le añadió BBr₃ (0,5 ml, 5,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se añadió NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5-10 % de metanol/dicloroetano) para proporcionar el producto deseado (90 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido. IEN-EM *m/z*: 521,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 6,18 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,4, 10,0 Hz, 1H), 3,92-3,77 (m, 8H), 3,45 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

EJEMPLO 17

4-(4-ACRILILPIPERAZIN-1-IL)-6-CLORO-2-(3-(DIMETILAMINO)AZETIDIN-1-IL)-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINOLIN-3-CARBONITRILLO



El Ejemplo 17 proporciona un método ejemplar de acuerdo con el Método U.

7-Bromo-6-cloro-8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona

Se disolvió ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (5 g, 18,6 mmol) en THF (60 ml) en un matraz de boca única de 250 ml, después se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota bis(triclorometil)carbonato (5,52 g, 18,6 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera y una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:1) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, rendimiento del 42 %).

7-Bromo-6-cloro-8-fluoro-2,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (1,4 g, 4,75 mmol), 2-cianoacetato de etilo (806 mg, 7,13 mmol) y Et₃N (1,92 g, 19,01 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 120 °C en argón durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y después, se lavó con HCl 1 M. El sólido se recogió por filtración, se secó y dio el compuesto diana en forma de un sólido de color pardo (2,1 g, en bruto) sin purificación adicional usado en la siguiente etapa.

7-Bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinolin-3-carbonitrilo

Se agitó 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo (1,8 g, 5,67 mmol) en MeCN (5 ml) y POCl₃ (30 ml) a 90 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en una solución de diclorometano/Et₃N (200/10 ml) y se lavó con agua enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (947 mg, en bruto) sin purificación adicional usado en la siguiente etapa.

4-(7-bromo-2,6-dicloro-3-ciano-8-fluoroquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinolin-3-carbonitrilo (200 mg, 0,56 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (210 mg, 1,13 mmol) y Et₃N (228 mg, 2,25 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:4) para proporcionar el producto deseado (268 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. IEN-EM *m/z*: 505,2 [M+H]⁺.

4-(7-bromo-6-cloro-3-ciano-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoroquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-3-ciano-8-fluoroquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (268 mg, 0,53 mmol), diclorhidrato de N,N-dimetilazetidín-3-amina (368 mg, 2,12 mmol) y DIEA (549 mg, 4,25 mmol) en i-PrOH (20 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h y después se dejó enfriar a TA. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/diclorometano = 1:40) para proporcionar el producto deseado (189 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. IEN-EM *m/z*: 569,3 [M+H]⁺.

4-(3-ciano-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-metilquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

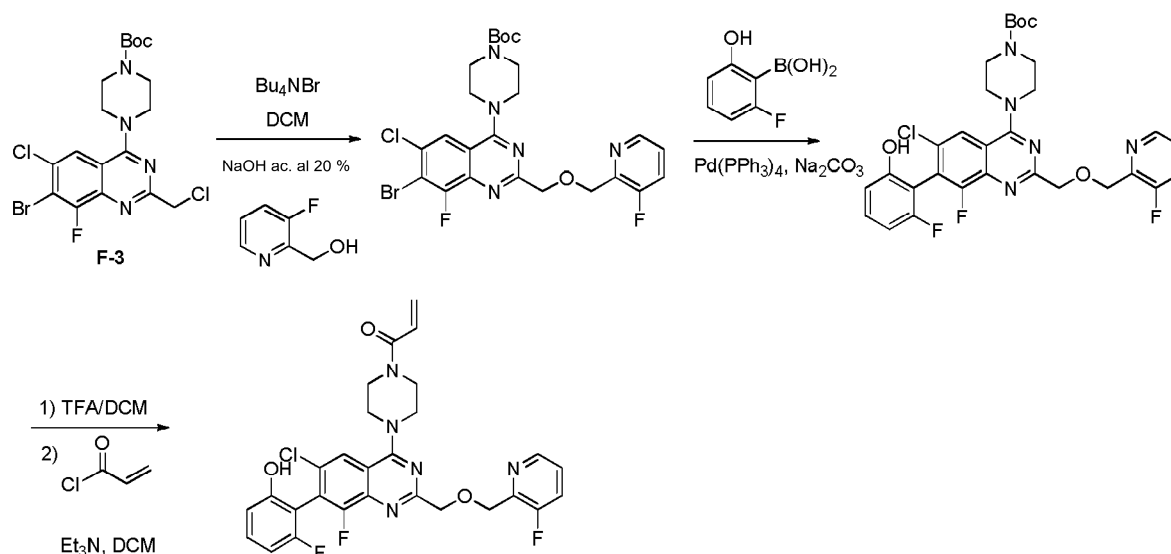
Una mezcla de 4-(7-bromo-6-cloro-3-ciano-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoroquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (189 mg, 0,33 mmol), ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (208 mg, 1,33 mmol), solución 1,5 M de Na₂CO₃ (0,56 ml, 0,84 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0,033 mmol) en dioxano (30 ml) y H₂O (2 ml) se agitó a 80 °C en argón durante 16 h. La mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/diclorometano = 1:40) para proporcionar el producto deseado (85 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 599,35 [M+H]⁺.

4-(4-Acridoilpiperazin-1-il)-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-metilquinolin-3-carbonitrilo

A una mezcla de 4-(6-cloro-3-ciano-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (85 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (8 ml), se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadieron trietilamina (86 mg, 0,85 mmol) y cloruro de acrililo (26 mg, 0,28 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 min, y después se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y agua (10 ml), se añadió LiOH·H₂O (30 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h, se ajustó a pH = 8 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/diclorometano = 1:40) y seguido de TLC prep. para proporcionar el producto deseado (35 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. **IEN-EM** *m/z*: 553,3[M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,25 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,93-6,7 (m, 3H), 6,19 (dd, *J* = 2,4, 16,6 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,3, 10,3 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,12 (s, 6H).

EJEMPLO 18

1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)-2-(((3-FLUOROPIRIDIN-2-IL)METOXI)METIL)QUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 18 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general Q.

4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)metil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

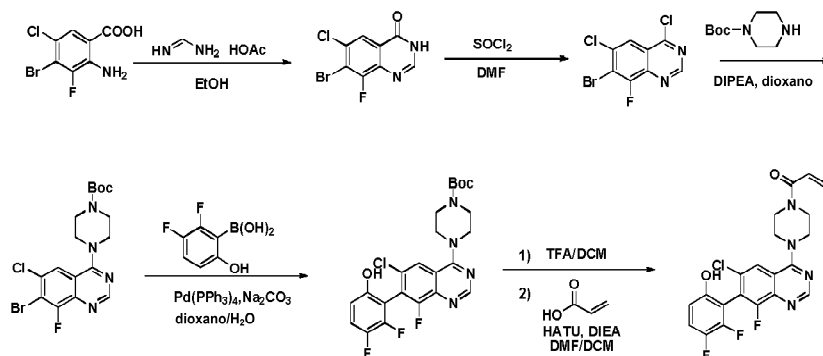
A una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2-(clorometil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (494 mg, 1 mmol), (3-fluoropiridin-2-il)metanol (381 mg, 3 mmol) y Bu₄NBr (322 mg, 1 mmol) en 5 ml de DCM, se añadieron 5 ml de una solución acuosa al 20 % de NaOH. La mezcla resultante se agitó a 50 °C en un vial cerrado herméticamente durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de Isolera One (MeOH/DCM = 0-10 %) para proporcionar el producto deseado (450 mg, rendimiento del 77 %).

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)metil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)metil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en dos etapas en modo análogo a la síntesis de 1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona en el **Ejemplo 3**. **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,28 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,77-6,88 (m, 3H), 6,16 (d, *J* = 2,5, 14,5 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,70-3,98 (m, 8H); **IE-EM** *m/z*: 569,6 [M+H]⁺.

EJEMPLO 19

- 10 1-(4-(6-CLORO-7-(2,3-DIFLUORO-6-HIDROXIFENIL)-8-FLUOROQUINAZOLIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



- 15 El Ejemplo 19 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general R.

7-Bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

- 20 A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (21,2 g, 79,1 mmol) en EtOH (200 ml) a temperatura ambiente, se le añadió acetato de formamida (82 g, 791 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se aclaró con H₂O y se secó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color gris (17,6 g, rendimiento del 80 %). **IE-EM** *m/z*: 278,9 [M+H]⁺.

- 25 7-Bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina

- 30 Una mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (17,6 g, 63,43 mmol), SOCl₂ (300 ml) y DMF (12 gotas) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (19,6 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 35 A una solución de 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina (19,6 g, 65,6 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (24,6 g, 197 mmol) y Et₃N (27,5 ml, 197 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con mezcla de éter de petróleo/ acetato de etilo = 5:1 para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (26 g, rendimiento del 89 %). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,68-3,66 (m, 4H), 1,52 (s, 9H); **IE-EM** *m/z*: 446,1 [M+H]⁺.

4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

- 45 A una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (405 mg, 1,0 equiv.) en dioxano (10 ml) en el tubo cerrado herméticamente, se le añadieron ácido (2,3-difluoro-6-hidroxifenil)borónico (317 mg, 2,0 equiv.), tetraquis (211 mg, 0,2 equiv.) y Na₂CO₃ acuoso (1 M, 3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C en el reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriarse, se filtró y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH= 10:1) para proporcionar el producto deseado (87 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido. **IE-EM** *m/z*: 495,1 [M+H]⁺.

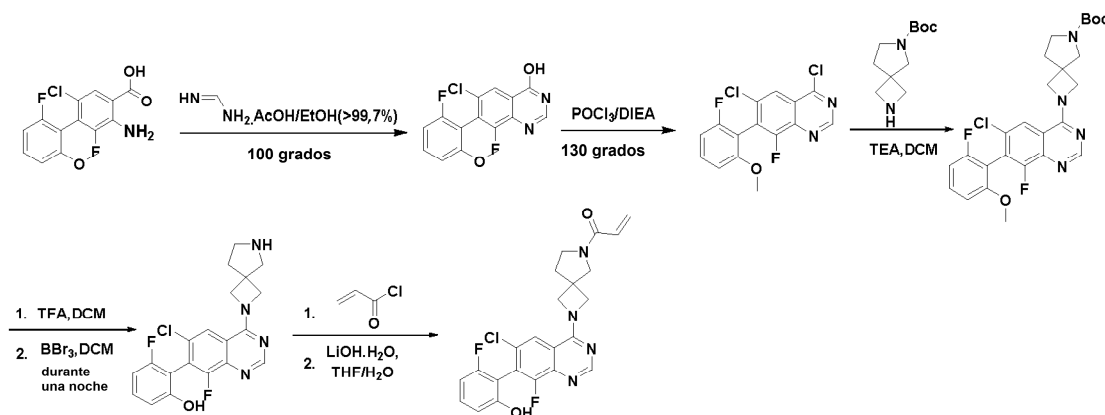
1-(4-(6-Cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (87 mg, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml), se le añadió TFA (1,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se neutralizó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente.

A -78 °C, se añadió DIEA (86 µl, 3,4 equiv.) en la mezcla de ácido acrílico (12 µl, 1,12 equiv.) y HATU (67 mg, 1,12 equiv.) en DCM/DMF (2 ml/2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después, se retiró el baño de enfriamiento y la agitación se continuó durante 20 min a TA. A -78 °C, se añadió al residuo obtenido anteriormente en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con isopropanol al 20 % en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por purificación en columna (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el producto deseado (23 mg, rendimiento del 29 % en dos etapas). **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 20, 9,5 Hz, 1H), 6,82 (m, 2 H), 6,17 (dd, *J* = 16,5, 2 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10, 2,0 Hz, 1H), 3,93-3,76 (m, 8H); **IE-EM** *m/z*: 449,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 20

1-(2-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2,6-DIAZASPIRO[3.4]OCTAN-6-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 20 proporciona un procedimiento ejemplar de acuerdo con el Método S.

6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-ol

A una solución de ácido 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (8,1 g, 25,88 mmol) en EtOH (100 ml, >99,7 %) a TA, se le añadió acetato de formimidamida (35 g, 336,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar EtOH y añadir lentamente a H₂O, la mezcla se filtró y la torta se secó para proporcionar el producto deseado (7,5 g, 90,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

4,6-Dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina

Una mezcla de 6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-ol (10 g, 31,1 mmol), POCl₃ (100 ml) y DIPEA (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío para retirar POCl₃. El residuo se disolvió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 2,5 - 10 %) para proporcionar el producto (9,3 g, rendimiento del 87,7 %) en forma de un sólido de color pardo.

2-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4,6-dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina (100 mg, 0,29 mmol), 2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0,37 mmol), TEA (60 mg, 0,58 mmol) y diclorometano (5 ml) se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5) para

proporcionar el producto deseado (120 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

2-(6-Cloro-8-fluoro-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-7-il)-3-fluorofenol

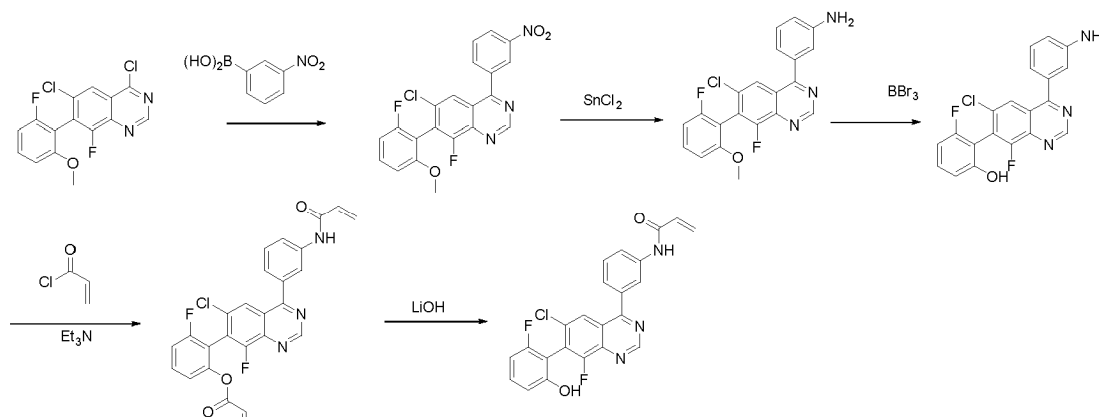
- 5 Una mezcla de 2-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-carboxilato (120 mg, 0,23 mmol), TFA (2 ml) y DCM (5 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a -78 °C, se añadió BBr₃ (1 ml, 10,79 mmol) a la mezcla a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Esta mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 5-10 % / dicloroetano) para proporcionar el producto deseado (20 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido.

1-(2-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)prop-2-en-1-ona

- 15 A una mezcla de 2-(6-cloro-8-fluoro-4-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-7-il)-3-fluorofeno (20 mg, 0,05 mmol) y TEA (20 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (3 ml) a TA, se le añadió cloruro de acrílico (6 mg, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF/H₂O (3 ml/1,5 ml), se añadió LiOH·H₂O (21 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después, se añadió una solución 1 M de HCl para ajustar el pH a 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 20:1) para dar el compuesto en bruto, que se purificó adicionalmente por TLC prep. para dar el compuesto diana (4 mg, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color blanco. IEN-EM *m/z*: 457,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,40-8,38 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,46-6,38 (m, 2H), 5,79-5,72 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 4H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H).

EJEMPLO 21

N-(3-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)FENIL)ACRILAMIDA



El Ejemplo 21 proporciona un procedimiento ejemplar de acuerdo con el Método T.

35 6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(3-nitrofenil)quinazolina

- A una solución agitada de 4,6-dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina (380 mg, 1,12 mmol) en THF (30 ml), se le añadieron ácido 3-nitrofenilborónico (560 mg, 3,36 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (84 mg, 0,12 mmol) y K₃PO₄ (1,2 g, 5,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C en nitrógeno durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a TA y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto deseado (180 mg, rendimiento del 42,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

3-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)benzenamina

- 45 A una solución de 6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(3-nitrofenil)quinazolina (360 mg, 0,42 mmol) en CH₃CH₂OH (30 ml) se le añadió SnCl₂ (396 mg, 2,10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a TA y se repartió entre una solución saturada de NaHCO₃ (40 ml) y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el producto deseado (140 mg, rendimiento del 83,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

2-(4-(3-Aminofenil)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenol

A una solución de 3-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)benzenamina (140 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78 °C, se le añadió gota a gota BBr₃ (880 mg, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 8 h. La mezcla se enfrió a -10 °C, se añadió una solución de NaHCO₃ para ajustar pH>7 y después, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) seguido de HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (60 mg, rendimiento del 44,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

acrilato de 2-(4-(3-(acrilamido)fenil)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenilo

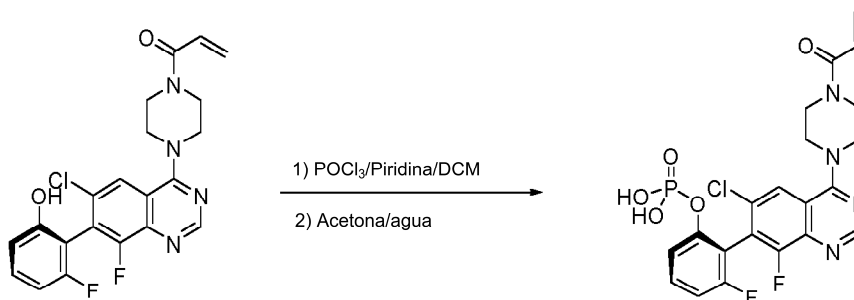
A una solución de 2-(4-(3-aminofenil)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenol (60 mg, 0,156 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se le añadieron cloruro de acrililo (72 mg, 0,78 mmol) y Et₃N (158 mg, 1,56 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se inactivó con H₂O y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un producto deseado en bruto (75 mg, rendimiento del 91,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

N-(3-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)fenil)acrilamida

A una solución de acrilato de 2-(4-(3-(acrilamido)fenil)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenilo (75 mg, 0,143 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (10 ml), se le añadió LiOH·H₂O (18 mg, 0,428 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el producto deseado (30 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. **IE-EM** *m/z*: 438,1 [M+H]⁺; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,47-10,42 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,51-6,45 (m, 1H), 6,34-6,29 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,83-5,80 (dd, *J* = 2,0, 10,4 Hz, 1H).

EJEMPLO 22

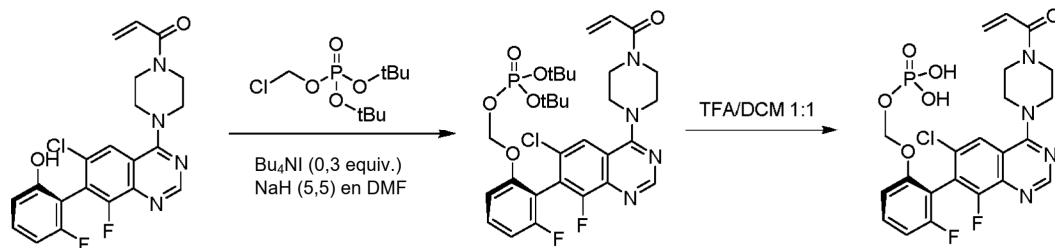
DIHIDROGENOFOSFATO DE 2-(4-(4-ACRILILOILPIPERAZIN-1-IL)-6-CLORO-8-FLUOROQUINAZOLIN-7-IL)-3-FLUOROFENILO



A una solución agitada de (S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (400 mg, 0,93 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0 °C en nitrógeno (preparada de acuerdo con los procedimientos generales anteriores), se le añadió piridina (1,54 g, 19,5 mmol) seguido de la adición lenta de una solución de POCl₃ (1,42 g, 9,3 mmol) en 5 ml de DCM seco (durante 10 min). Después de la adición de POCl₃, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una mezcla 1:1 de acetona/agua (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (274 mg, rendimiento del 58 %). **IE-EM** *m/z*: 511,0 [M+H]⁺; **RMN** ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,91 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 15,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 10,5, 17,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,5, 17,0 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,5, 11,5 Hz, 1H), 3,75-3,95 (m, 8H).

EJEMPLO 23

DIHIDROGENOFOSFATO DE (S)-2-(4-(4-ACRILILOILPIPERAZIN-1-IL)-6-CLORO-8-FLUOROQUINAZOLIN-7-IL)-3-FLUOROFENOXI)METILO



(S)-(2-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenoxi)metil di-*tert*-butil fosfato

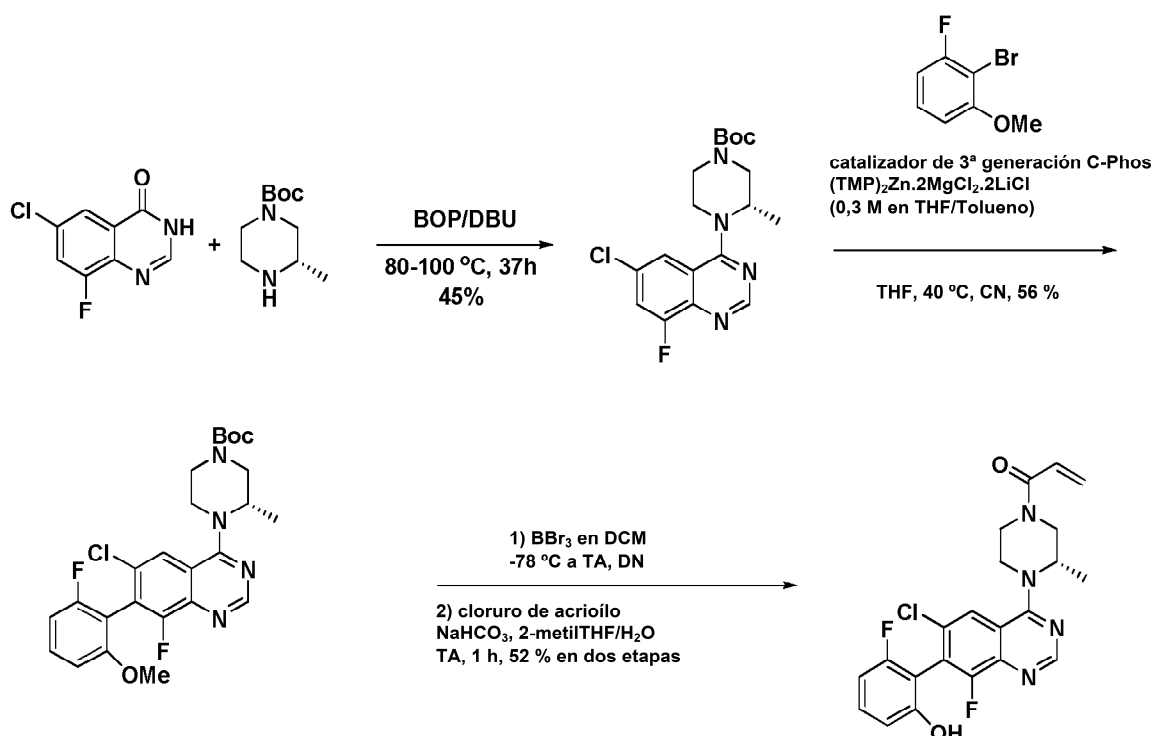
- 5 Se cargaron (S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (722 mg, 1,68 mmol), hidruro sódico (60 %, 370 mg, 9,2 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (208 mg, 0,56 mmol) a una matraz y se enfrió a -78 °C. Se disolvió di-*tert*-butil (clorometil) fosfato (2,7 g, 10,4 mmol) en DMF fría (4 ml) y se añadió en porciones. Se añadió THF (2 ml) para solubilizar la mezcla a -78 °C. La reacción se agitó vigorosamente y se calentó lentamente hasta 0 °C en 4 h, y la mezcla resultante se agitó a TA durante otras 4 horas. La reacción se diluyó con
- 10 DCM (100 ml), se filtró, se enfrió hasta -78 °C y se trató con hielo. Después, la reacción se calentó a TA, se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó sobre gel de sílice (metanol al 0-6 % en DCM) para proporcionar el producto deseado. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. IEN-EM *m/z*: 653,2 [M+H]⁺.

15 dihidrogenofosfato de (S)-(2-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenoxi)metilo

- Se disolvió (S)-(2-(4-(4-acriolilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenoxi)metil di-*tert*-butil fosfato (aproximadamente 1,1 g, 1,68 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM/TFA (2 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a TA durante 20 min, se separaron los disolventes y después se purificó por HPLC prep. (MeCN al 5-60 % en agua) para
- 20 dar el producto deseado (138 mg, rendimiento del 15 %). IEN-EM *m/z*: 541,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (c, *J*1 = 6,4 Hz, *J*2 = 12,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J*1 = 8,4 Hz, *J*2 = 13,6 Hz), 6,17 (dd, *J*1 = 2 Hz, *J*2 = 13,6 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J*1 = 2 Hz, *J*2 = 8,4 Hz), 5,48 (m, 2H), 3,90-6,70 (m a, 12).

25 EJEMPLO 24

SÍNTESIS DE 1-((3S)-4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-3-METILPIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 24 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general V.

(S)-4-(6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 A una mezcla de 800 mg (4,04 mmol, 1,0 equiv.) of 6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona y BOP (1,1 equiv.) en acetonitrilo, se le añadieron secuencialmente DBU (1,3 equiv.) y (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 80-100 °C durante 37 h. La mezcla se enfrió, se concentró vacío y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente por etapas de MeOH al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (685 mg, rendimiento del 45 %).

(3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

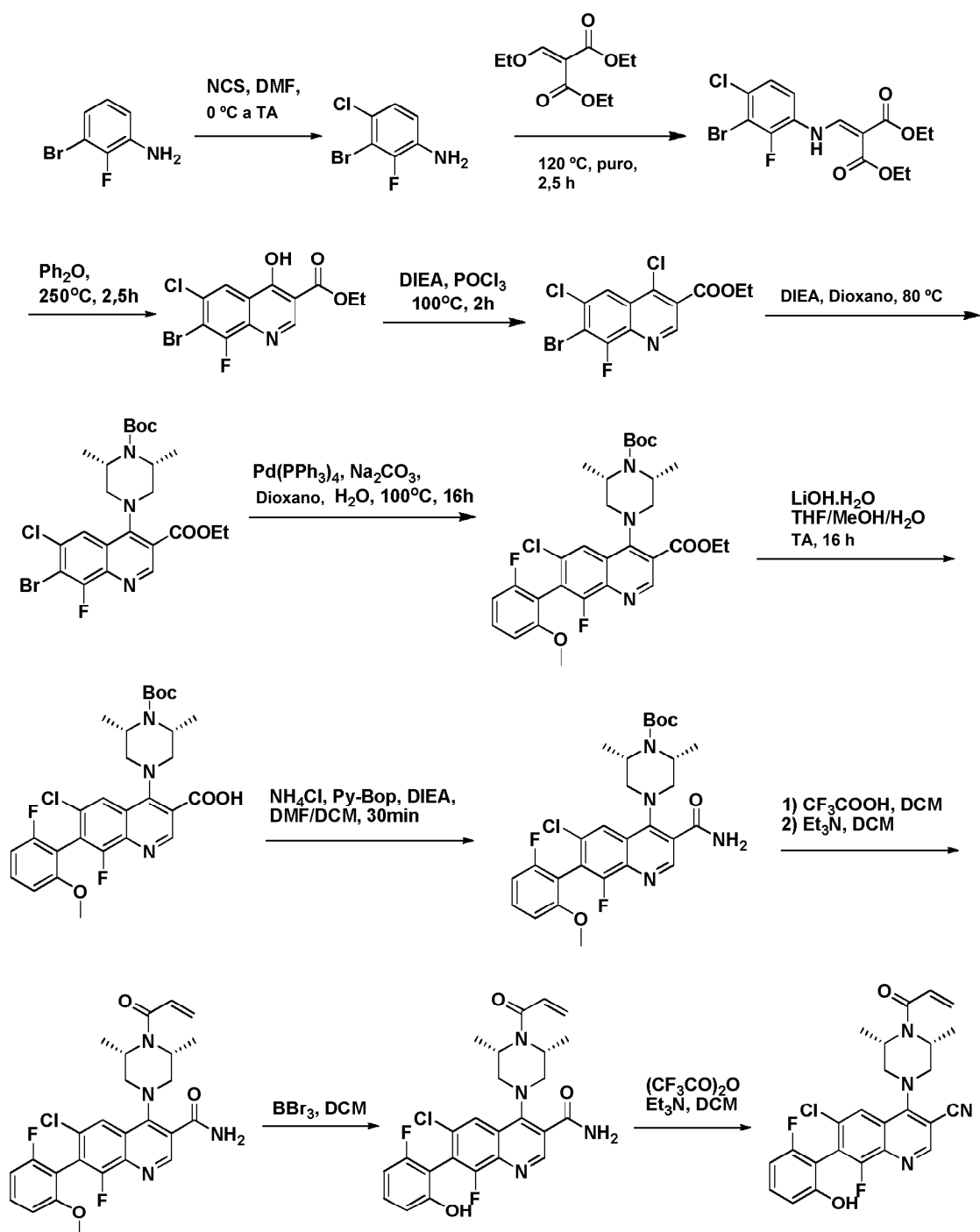
- 15 Una botella redonda secada a llama (evacuada al vacío y llenada con N₂) se ajustó con agitación mecánica y se cargó con una solución de (S)-4-(6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (685 mg, 1,80 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco. Se añadieron gota a gota bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidinil)cinc, cloruro de lito, complejo de cloruro de magnesio ((TMP)₂Zn·2 MgCl₂·2 LiCl) (solución 0,35 M en THF/tolueno, 1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante 45 min a TA y después se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la solución durante 15 min. Se añadieron 2-bromo-1-fluoro-3-metoxibenceno sólido (1,0 equiv.) y precatalizador de 3^a generación CPhos (0,1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con una solución 1:1 de cloruro de amonio saturado y H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente por etapas de EtOAc al 20 %-30 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (504 mg, rendimiento del 56 %).

1-((3S)-4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 30 A -78 °C, se añadió gota a gota BBr₃ en diclorometano (1 M, 6,0 equiv.) en solución de (3 S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (228 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano. Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a TA, y la suspensión se agitó durante 19 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con un hielo/agua. Se añadió agua adicional y las capas se separaron. La capa de agua se recogió. La capa orgánica se extrajo con agua. La capa acuosa combinada se concentró, se añadieron 2-MeTHF y NaHCO₃ sólido (20,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min. El cloruro de acrilóilo (2,5 equiv.) se añadió a TA y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió NaOH 5 N (0,5 ml) para interrumpir la reacción, seguido de adición de 1 ml de HCl 1 N para la neutralización. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente por etapas de MeOH al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (104 mg, rendimiento del 52 %). **LEN-EM** m/z: 445,1 [M + H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39-7,34 (c, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 3H), 6,21-6,16 (m, 1H), 5,43 (dd, J= 10, 2,5 Hz, 1H), 4,78 (s ancho, 1H), 4,40-3,96 (m, 4H), 3,70-3,61 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).

EJEMPLO 25

SÍNTESIS DE 4-((3R,5S)-4-ACRILÓIL-3,5-DIMETILPIPERAZIN-1-IL)-6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINOLIN-3-CARBONITRIL



El Ejemplo 25 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general W.

5 3-Bromo-4-cloro-2-fluorobenzenamina

A una solución de 3-bromo-2-fluorobenzenamina (1,9 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) a TA, se le añadió NCS (1,4 g, 10,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30:1) para proporcionar el producto deseado (1,15 g, rendimiento del 51 %). **IEN-EM** *m/z*: 225,9 [M + H]⁺

2-((3-bromo-4-cloro-2-fluorofenilamino)metileno)malonato de dietilo

15 Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-2-fluorobenzenamina (2,3 g, 10,2 mmol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (2,42

g, 11,22 mmol) se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se añadió petróleo y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el producto deseado (2,76 g, rendimiento del 68,7 %). **IEN-EM** *m/z*: 395,9 [M + H]⁺

5 **7-bromo-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo**

Se suspendió 2-((3-bromo-4-cloro-2-fluorofenilamino)metileno)malonato de dietilo (2,76 g, 6,99 mmol) en Ph₂O (20 ml). La mezcla se agitó a 250 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se añadieron 100 ml de éter de petróleo. El sólido de color blanco se recogió por filtración y se enjuagó con éter de petróleo (100 ml) para proporcionar el producto deseado (1,85 g, rendimiento del 76 %). **IEN-EM** *m/z*: 349,9 [M + H]⁺.

7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (1,85 g, 5,31 mmol) y POCl₃ (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (1,41 g).

7-bromo-4-((3R,5S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo (552 mg, 1,50 mmol), 2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2R,6S)-*tert*-butilo (644 mg, 3,0 mmol), DIPEA (774 mg, 6,0 mmol) en dioxano (40 ml) se agitó a 90 °C en argón durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (794 mg, rendimiento del 94,7 %). **IEN-EM** *m/z*: 546,3 [M + H]⁺.

4-((3R,5S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de 7-bromo-4-((3R,5S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo (794 mg, 1,46 mmol) y ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (1,24 g, 7,29 mmol) y Na₂CO₃ (464 mg, 4,37 mmol) en H₂O (20 ml) y dioxano (80 ml) en argón, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (201 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para proporcionar el producto deseado (178 mg, rendimiento del 20,7 %).

ácido 4-((3R,5S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxílico

A una mezcla de 4-((3R,5S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxilato de etilo (178 mg, 0,30 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml), se le añadió hidróxido de litio (51 mg, 1,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con NaOH 2 M (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo al 50 %/éter de petróleo. La capa acuosa se acidificó mediante HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (189 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente.

4-(3-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2R,6S)-*tert*-butilo

A una mezcla de ácido 4-((3R,5S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxílico (189 mg, 0,34 mmol) y NH₄Cl (54 mg, 1,01 mmol) y Py-BOP (350 mg, 0,67 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió DIPEA (174 mg, 1,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH = 30:1) para proporcionar un producto en bruto (310 mg). **IEN-EM** *m/z*: 561,4 [M + H]⁺.

4-((3R,5S)-4-acrilolil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxamida

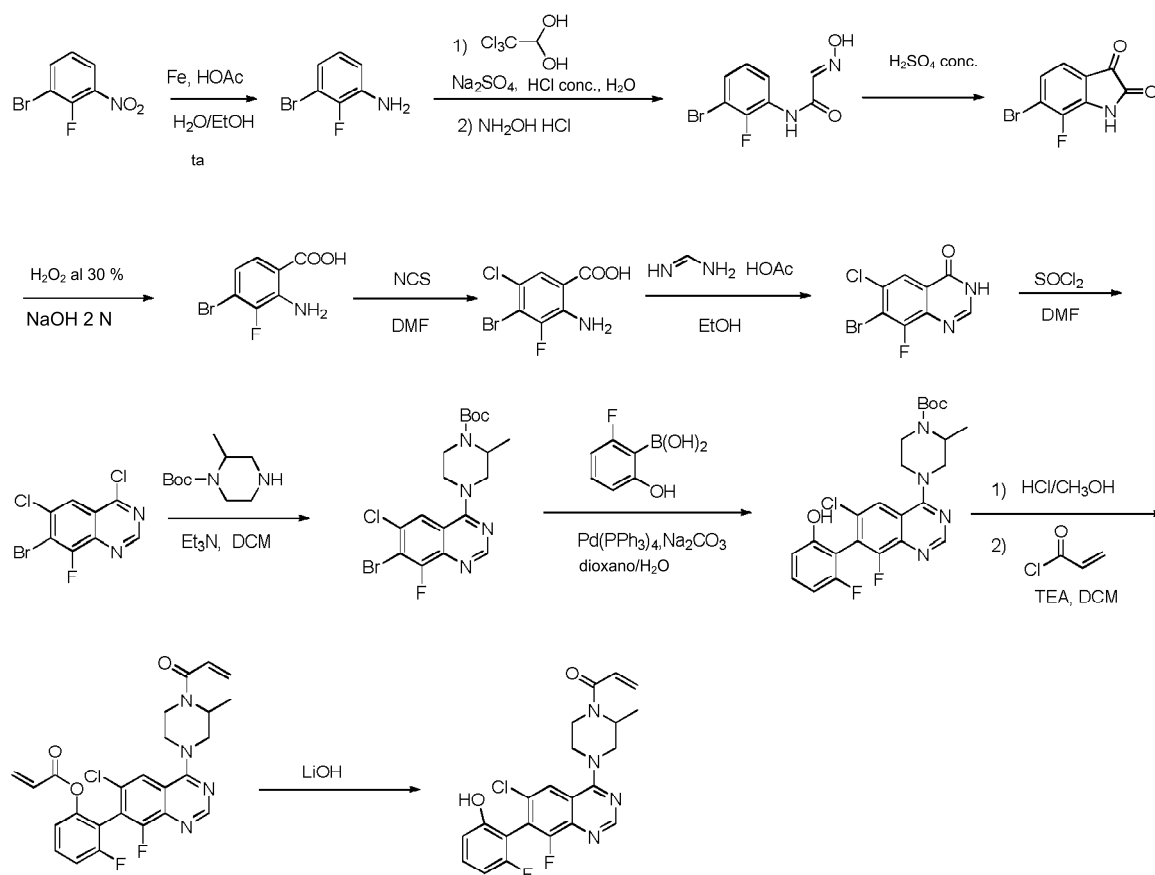
A una mezcla de 4-(3-carbamoil-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2R, 6S)-*tert*-butilo (310 mg) en diclorometano (10 ml), se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se añadió gota a gota a una mezcla agitada de NaOH 2 M (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). Después, se añadió gota a gota cloruro de acrilolilo (1,5 ml) a la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) para proporcionar el producto deseado (84 mg). **IEN-EM** *m/z*: 515,30 [M + H]⁺.

4-((3R,5S)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carboxamida

A una mezcla de 4-((3R,5S)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinolin-3-carboxamida (84 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C, se le añadió BBr₃ (409 mg, 1,63 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se vertió a agua enfriada con hielo, se repartió entre acetato de etilo y una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (57 mg). **IE-EM** *m/z*: 501,2 [M + H]⁺.

4-((3R,5S)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo

A una solución de 4-((3R,5S)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carboxamida (57 mg) y Et₃N (10 ml), se le añadió (CF₃CO)₂O (1,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo mediante DCM (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH = 50:1) seguido de TLC prep. para proporcionar el producto deseado (30 mg, rendimiento del 35 %). **IE-EM** *m/z*: 483,2 [M + H]⁺; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,42 (t, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 15,6 Hz, 1H), 6,90 (m, 3H), 6,23 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 16,4 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 10,4 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 1,53 (m, 6H).

EJEMPLO 26**SÍNTESIS DE 1-(4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2-METILPIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA**

El Ejemplo 26 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general U.

3-bromo-2-fluorobenzonamina

A una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzono (50 g, 228,4 mmol), HOAc (41,1 g, 685,2 mmol), EtOH (420 ml) y H₂O (140 ml) a temperatura ambiente, se le añadió en porciones polvo de hierro (38,4 g, 685,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se neutralizó con una solución de NaOH (5 N).

Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar el producto en bruto (48 g, rendimiento del 111 %) en forma de un aceite de color pardo.

5 **N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida**

Una mezcla de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (37,7 g, 228,6 mmol) y Na_2SO_4 (243,5 g, 1714,5 mmol) se disolvió en agua (600 ml) a 60 °C hasta ser una solución transparente. Se añadió 3-bromo-2-fluorobenzenamina (36 g, 190,5 mmol). Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, seguido de HCl acuoso al 35 % (31,7 ml, 381 mmol). Después, esta
10 mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (65,7 g, 952,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 h y 100 °C durante 16 h. Después se precipitó el precipitado de color amarillo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el producto deseado (38,9 g, rendimiento del 78 %).

15 **6-bromo-7-fluoroindolin-2,3-diona**

Al ácido sulfúrico concentrado (270 ml) a 60 °C se le añadió N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(hidroxiimino)acetamida (29,4 g, 113,1 mmol). La temperatura alcanzó 90 °C y se mantuvo durante 1 h. Después, la TLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo para conseguir un
20 precipitado de color amarillo. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO_3 sat. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo = 200:1 a 20 : 1) para proporcionar el producto deseado en bruto en forma de un sólido de color amarillo (18,9 g, rendimiento del 68 %). **IE-EM** m/z : 278,9 [M + H]⁺. **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,75 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 5,7, 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

25 **ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico**

A una mezcla de 6-bromo-7-fluoroindolin-2,3-diona (18,9 g, 77,5 mmol) en NaOH 2 N (350 ml) se le añadió H_2O_2 (30 %, 40 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a TA y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se inactivó con
30 Na_2SO_3 y la solución se acidificó con HCl conc. hasta ajustar a pH = 2. El precipitado se formó, se filtró y se secó al aire para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (17 g, rendimiento del 94 %).

ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (17 g, 72,6 mmol) en DMF (200 ml), se le añadió NCS (10,2 g, 76,2 mmol) a ta, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta y se vertió en salmuera fría, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de
35 color blanco (14,6 g, rendimiento del 75 %). **IE-EM** m/z : 269,8 [M + H]⁺.

40 **7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona**

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (21,2 g, 79,1 mmol) en EtOH (200 ml) se le añadió acetato de formamida (82 g, 791 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después, la mezcla se evaporó, el sólido se lavó con H_2O , se secó al aire para proporcionar el producto
45 deseado en forma de un sólido de color gris (17,6 g, rendimiento del 80 %). **IE-EM** m/z : 278,9 [M + H]⁺.

7-Bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina

Una mezcla de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (2 g, 7,21 mmol), SOCl_2 (30 ml) y DMF (2 gotas) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró al vacío para proporcionar el producto
50 en bruto (2,4 g) usando en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina (2,4 g, 8,25 mmol) en diclorometano (25 ml) a TA, se le añadieron 2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 16,5 mmol) y Et_3N (5,3 g, 41,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 40 min. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. El orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se lavó con mezcla de éter de petróleo/ acetato de etilo = 5:1 para proporcionar el producto deseado en forma de un
60 sólido de color blanco (2,8 g, rendimiento del 74 %).

4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,18 mmol), ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (1,7 g, 10,9 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (252 mg, 0,218 mmol) y Na_2CO_3 (693 mg, 6,54 mmol) en 1,4-dioxano/ H_2O (40 ml/10 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h en argón. La mezcla se dejó enfriar a TA

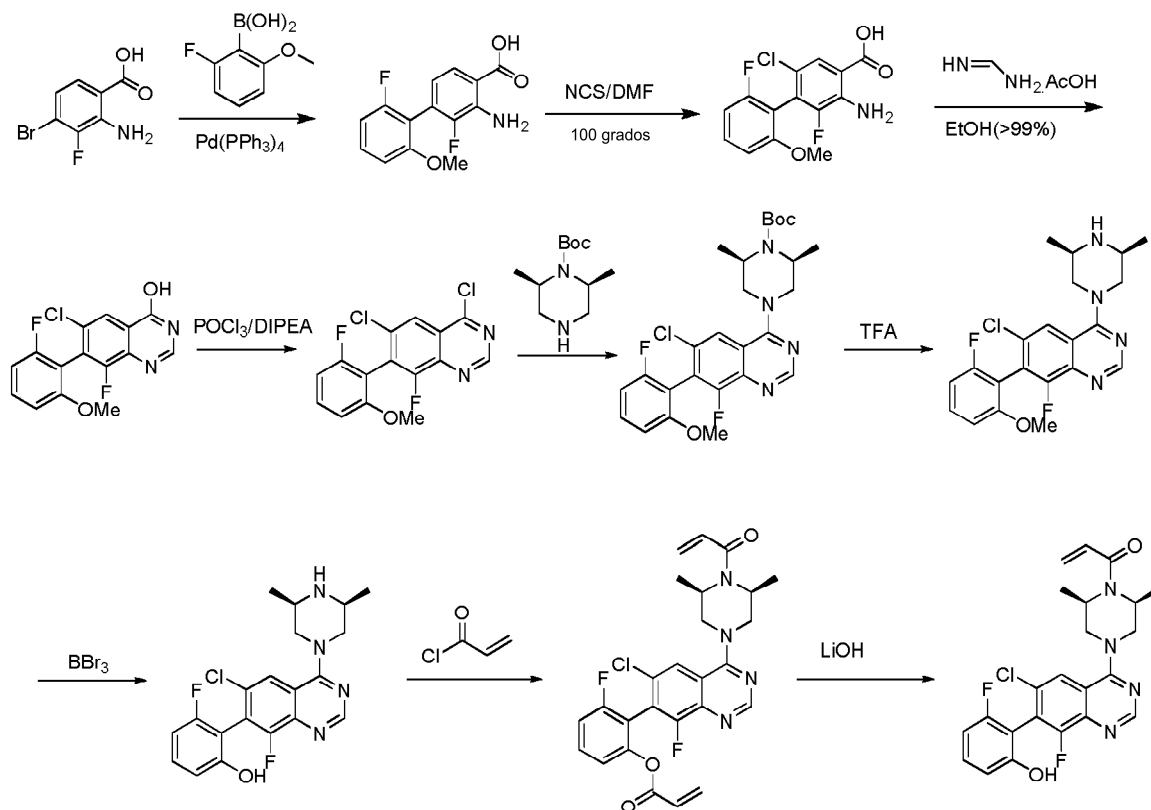
y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1) para proporcionar el producto deseado (700 mg, 65 % de rendimiento). **IEN-EM** m/z : 491,2 $[M + H]^+$.

1-(4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una mezcla de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,30 mmol) y HCl en MeOH (10 ml, 4 N) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para producir el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. el producto en bruto obtenido anteriormente se disolvió en Et₃N (157 mg, 1,55 mmol) y diclorometano (15 ml) y se enfrió a -20 °C. A esta mezcla, se le añadió cloruro de aciloilo (69 mg, 0,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF/H₂O (10 ml/2 ml), se añadió LiOH.H₂O (52 mg, 1,24 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se ajustó a pH 8 mediante una solución acuosa HCl 1 N y una solución acuosa NaHCO₃ y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto (32 mg, rendimiento del 23 % en 3 etapas). **IEN-EM** m/z : 445,1 $[M + H]^+$; **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 3H), 6,17 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,70-4,52 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,53-3,52 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 1,13 (m, 3H).

EJEMPLO 27

SÍNTESIS DE 1-((2S,6R)-4-(6-CLORO-8-FLUORO-7-(2-FLUORO-6-HIDROXIFENIL)QUINAZOLIN-4-IL)-2,6-DIMETILPIPERAZIN-1-IL)PROP-2-EN-1-ONA



El Ejemplo 27 proporciona una preparación ejemplar de acuerdo con el Método sintético general U.

ácido a3-amino-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

A una solución agitada de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (10 g, 43 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) y H₂O (100 ml), se le añadieron ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico (36 g, 213 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2,5 g, 2,15 mmol) y Na₂CO₃ (27 g, 258 mmol). La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con N₂ varias veces, y después se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a TA, se añadió agua (500 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). La capa orgánica se descargó, y se añadió una solución 1 M de HCl a la

fase acuosa para ajustar pH<3. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (11 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. **IEN-EM** *m/z*: 280,1 [M+H]⁺.

5 **ácido 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico**

A una solución de ácido 3-amino-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (11 g, 39,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a TA, se le añadió N-clorosuccinimida (5,27 g, 39,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, y la mezcla de reacción se añadió lentamente a agua (300 ml). La mezcla se filtró y la torta se secó para proporcionar el producto deseado (11,5 g, rendimiento del 93,1 %) en forma de un sólido de color pardo.

6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-ol

A una mezcla de ácido 3-amino-6-cloro-2,2'-difluoro-6'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (8,1 g, 25,8 mmol) en EtOH (>99 %) (150 ml), se le añadió acetato de formimidamida (35 g, 336,4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió agua. La mezcla se filtró y la torta se secó para proporcionar el producto deseado (7,5 g, 90,3 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 **4,6-Dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina**

La mezcla de 6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-ol (10 g, 31,1 mmol) en POCl₃ (100 ml) y DIPEA (10 ml) se agitó a reflujo durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío para retirar POCl₃. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo = 2,5 - 10 %) para proporcionar el producto (9,3 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color pardo.

4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo

A una solución de 4,6-dicloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina (250 mg, 0,733 mmol) en dioxano (30 ml) a TA, se le añadieron DIEA (303 mg, 2,35 mmol) y 2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo (251 mg, 1,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:3) para proporcionar el producto deseado (346 mg, rendimiento del 91 %). **IEN-EM** *m/z*: 519,3 [M + H]⁺.

6-Cloro-4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina

A una solución de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo (346 mg, 0,67 mmol) en DCM (8 ml), se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (263 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido. **IEN-EM** *m/z*: 419,1 [M + H]⁺.

45 **2-(6-Cloro-4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenol**

A una solución de 6-cloro-4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolina (263 mg, 0,63 mmol) en DCM (15 ml) a -78 °C, se le añadió BBr₃ (784 mg, 3,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto deseado (160 mg, 63 % de rendimiento). **IEN-EM** *m/z*: 405,1 [M + H]⁺.

acrilato de 2-(4-((3S,5R)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenilo

A una solución de 2-(6-cloro-4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenol (80 mg, 0,19 mmol) y Et₃N (120 mg, 1,19 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de acrililo (143 mg, 1,58 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (130 mg).

1-((2S,6R)-4-(6-Cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de acrilato de 2-(4-((3S,5R)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenilo (130 mg, en bruto) en THF (5 ml) y agua (5 ml), se le añadió hidróxido de litio (83 mg, 1,98 mmol) y la

mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N para ajustar el pH a 8 y después, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar el producto (51 mg, rendimiento del 56 % en 2 etapas). **IE-EM** *m/z*: 459,1 [M + H]⁺. **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,40 (t, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 14,4 Hz, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,21 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 1,40 (m, 6H).

EJEMPLO 28

10 ENSAYO BIOQUÍMICO DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO (Fisher n.º cat. BP-231-100). La proteína KRAS G12C I-169, etiquetada con his, cargada con GDP se diluyó a 2 µM en tampón (Hepes 20 mM, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1 mM). Se analizó la actividad de los compuestos de la siguiente manera:

Los compuestos se diluyeron hasta la concentración de prueba final 50X en DMSO en placas de almacenamiento de 96 pocillos. Las soluciones madre del compuesto se agitaron vorticialmente antes de su uso y se observaron cuidadosamente para detectar cualquier signo de precipitación. Las diluciones fueron como sigue:

- Para una concentración final de compuesto de 100 µM, los compuestos se diluyeron a 5000 µM (5 µl de reserva de compuesto 10 mM + 5 µl de DMSO) y se mezcló bien mediante pipeteo.
- Para una concentración final de compuesto de 30 µM, los compuestos se diluyeron a 1500 µM (3 µl de reserva de compuesto 10 mM + 17 µl de DMSO) y se mezcló bien mediante pipeteo.
- Para una concentración final de compuesto de 10 µM, los compuestos se diluyeron a 500 µM (2 µl de reserva de compuesto 10 mM + 38 µl de DMSO) y se mezcló bien mediante pipeteo.

Se añadieron 49 µl de la solución madre de proteína a cada pocillo de una placa de PCR de 96 pocillos (Fisher n.º de cat. 1423027). Se añadió 1 µl de los compuestos diluidos 50X a los pocillos apropiados en la placa de PCR utilizando un pipeteador de 12 canales. Las reacciones se mezclaron cuidadosa y minuciosamente pipeteando arriba/abajo con una pipeta multicanal de 200 • 1. La placa se selló bien con un sello de placa de aluminio y se almacenó en un cajón a temperatura ambiente durante 30 min, 2 horas o 24 horas. Después se añadieron 5 • 1 de ácido fórmico al 2 % (Fisher n.º de cat. A117) en H₂O DI a cada pocillo seguido de mezcla con una pipeta. A continuación, la placa se volvió a sellar con un sello de aluminio y se almacenó en hielo seco hasta que se analizó como se describe a continuación.

Los ensayos descritos anteriormente se analizaron mediante espectrometría de masas de acuerdo con uno de los dos procedimientos siguientes:

Ensayo RapidFire/TOF:

El instrumento de EM se ajustado en polaridad positiva, resolución de 2 GHz y modo de masa baja (1700) y se deja equilibrar durante 30 minutos. A continuación, se calibra el instrumento, se cambia al modo de adquisición y se carga el método apropiado.

Después de otros 30 minutos de tiempo de equilibrado, se ejecuta un lote blanco (es decir, tampón) para garantizar que el equipo funcione correctamente. Las muestras se descongelan a 37 °C durante 10 minutos, se centrifugan brevemente y se transfieren a la mesa de laboratorio. A los pocillos A1 y H12 se les añade 1 µl de péptido patrón interno 500 uM y las placas se centrifugan a 2000 x g durante 5 minutos. A continuación, se ejecuta el método y se registran las masas de cada pocillo individual.

Las masas (para las que se desean datos de integración) de cada pocillo se pegan en el mapa de placas y se exportan del análisis. También se exportan masas para los patrones internos. Los datos a 50 ppm se extraen para el estado de carga +19 y la identidad del pocillo A1 se asigna utilizando el patrón interno añadido y se integra. Los datos de los picos se exportan como uno listado de TOF y las etapas anteriores se repiten individualmente, para los estados de carga +20, 21, 22, 23, 24 y 25.

Ensayo Q-Exactive:

Las masas y las intensidades de los picos de las especies de proteína KRAS G12C se midieron utilizando un sistema Dionex RSLCnano (Thermo Scientific) conectado a un espectrómetro de masas Q Exactive Plus (Thermo Scientific).

Se cargaron 20 ml de muestra en una columna de CL Aeris™ 3,6 µm WIDEPORE C4 200 Å, de 50 x 2,1 mm mantenida a 40 °C a un caudal de 600 µl min⁻¹ con el 20 % de disolvente A (ácido fórmico al 0,1 % en H₂O) y el 80 % de disolvente B (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo). Las condiciones de la cromatografía líquida fueron 20 % de disolvente B durante 1 min, 20 % a 60 % de disolvente B durante 1,5 min, 60 % a 90 % de disolvente durante 0,5 min, 90 % de disolvente B durante 0,2 min, 90 % al 20 % de disolvente B durante 0,2 min, y a continuación, se equilibró durante 1,6 min antes de la siguiente inyección de la muestra. El caudal se mantuvo a 600 µl min⁻¹ durante todo el análisis de

las muestras.

El espectrómetro de masas se hizo funcionar en modo de perfil a una resolución de 17500, 5 microexploraciones, utilizando un tiempo de inyección máximo de 50 mseg. y una diana de AGC de 1e6, y se registró un intervalo de masa completa de 800-1850 m/z. El gas de captura de HCD (forma siglada de *higher-energy C-trap dissociation*, disociación de trampa C de alta energía) se optimizó para obtener la máxima sensibilidad para las proteínas intactas. El método de ionización fue ionización por electronebulización, que utilizó un voltaje de nebulización de 4 kV, flujo de gas envolvente ajustado a 50 ua, flujo de gas auxiliar ajustado en 10 ua y flujo de gas de barrido ajustado en 1 ua. La temperatura de transferencia de iones capilar fue de 320 °C y el nivel de RF de la lente S se estableció en un voltaje de 50. Se utilizó el programa informático Protein Deconvolution (Thermo Scientific) para desconvolucionar las envolturas de carga de las especies de proteínas en las muestras.

Los datos se analizaron utilizando el paquete de desconvolución de proteínas de Thermo. Brevemente, la envoltura de carga para cada especie observada se desconvolucionó cuantitativamente para determinar la masa y la intensidad de cada especie precursora (proteína modificada o no modificada). El % de modificación se calculó basándose en las intensidades máximas desconvolucionadas.

Otros análisis *in vitro* son los siguientes:

Inhibición del crecimiento celular:

La capacidad de los compuestos objeto de inhibir el crecimiento celular mediado por RAS se evalúa y se demuestra de la siguiente manera. Las células que expresan un RAS de tipo silvestre o mutante se siembran en placas de 96 pocillos de fondo blanco y transparente a una densidad de 5.000 células por pocillo. Se permite que las células se adhieran durante aproximadamente 2 horas después de la siembra en placa antes de que se añada un compuesto divulgado en el presente documento. Después de determinadas horas (por ejemplo, 24 horas, 48 horas o 72 horas de crecimiento celular), la proliferación celular se determina midiendo el contenido de ATP total utilizando el reactivo Cell Titer Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las CE50 de proliferación se determinan analizando las respuestas a la dosis de compuesto de 8 puntos a intervalos semilogarítmicos que disminuyen desde 100 µM.

Inhibición de la transducción de señalización mediada por RAS:

La capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento para inhibir la señalización mediada por RAS se evalúa y se demuestra de la siguiente manera. Las células que expresan RAS de tipo silvestre o mutante (tal como G12C, G12V o G12A) se tratan con o sin (células control) un compuesto objeto. La inhibición de la señalización de RAS por uno o más compuestos objeto se demuestra por una disminución en el nivel en situación de equilibrio de MEK fosforilada, ERK fosforilada, RSK fosforilada y/o la unión de Raf en células tratadas con uno o más de los compuestos objeto en comparación con las células de control.

Cada uno de los compuestos de la Tabla 1 se analizó de acuerdo con los métodos anteriores y se descubrió que se unía covalentemente a KRAS G12C en un grado de al menos aproximadamente el 10 % (es decir, se descubrió que al menos aproximadamente el 10 % de la proteína presente en el pocillo estaba unida covalentemente al compuesto de prueba).

Tabla 6
Actividad de compuestos representativos de estructura (I)*

N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión
I-1	+++	I-2	+	I-3	+++	I-4	++
I-5	+	I-6	+++	I-7	++	I-8	+++
I-9	++	I-10	+++	I-11	+++	I-12	++
I-13	+++	I-14	+++	I-15	+++	I-16	+++
I-17	++	I-18	+++	I-19	++	I-20	+++
I-21	+	I-22	++	I-23	++	I-24	+++
I-25	+++	I-26	+++	I-27	+++	I-28	+
I-29	+++	I-30	+++	I-31	+++	I-32	+
I-33	+++	I-34	+++	I-35	++	I-36	+++
I-37	+++	I-38	+++	I-39	+++	I-40	+++
I-41	+++	I-42	+++	I-43	+++	I-44	+++
I-45	+++	I-46	+++	I-47	+++	I-48	+++
I-49	+++	I-50	++	I-51	+++	I-52	+
I-53	+++	I-54	+	I-55	+++	I-56	+++
I-57	+++	I-58	+++	I-59	+++	I-60	++
I-61	+++	I-62	+++	I-63	+++	I-64	+++
I-65	+++	I-66	+++	I-67	+++	I-68	+++

(continuación)

N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión
I-69	+++	I-70	+++	I-71	+++	I-72	+++
I-73	+	I-74	+++	I-75	+++	I-76	+++
I-77	+++	I-78	+++	I-79	+	I-80	+++
I-81	+	I-82	+++	I-83	+++	I-84	+++
I-85	+++	I-86	+++	I-87	+++	I-88	+
I-89	+++	I-90	+++	I-91	+++	I-92	+++
I-93	+++	I-94	+++	I-95	+++	I-96	+
I-97	+++	I-98	+	I-99	+++	I-100	+++
I-101	+++	I-102	+	I-103	+++	I-104	+
I-105	+++	I-106	+++	I-107	+++	I-108	+++
I-109	+++	I-110	+++	I-111	+	I-112	+++
I-113	+++	I-114	+++	I-115	+++	I-116	+++
I-117	+	I-118	+++	I-119	+	I-120	++
I-121	+++	I-122	+++	I-123	+++	I-124	+++
I-125	+++	I-126	+	I-127	+++	I-128	+++
I-129	+++	I-130	+++	I-131	+++	I-132	+++
I-133	++	I-134	+++	I-135	+++	I-136	+++
I-137	+	I-138	+	I-139	+	I-140	+
I-141	+++	I-142	+++	I-143	+++	I-144	+++
I-145	+++	I-146	+++	I-147	++	I-148	+++
I-149	+++	I-150	+++	I-151	+++	I-152	+++
I-153	+++			I-155	+++	I-156	+++
I-157	+++	I-158	+++	I-159	+++	I-160	+++
I-161	+++	I-162	+	I-163	+++	I-164	++
I-165	++	I-166	++	I-167	++	I-168	+++
I-169	++	I-170	++	I-171	++	I-172	+++
I-173	+	I-174	+	I-175	++	I-176	++
I-177	+++	I-178	++	I-179	+	I-180	+++
I-181	+	I-182	+	I-183	+++	I-184	+
I-185	+	I-186	++	I-187	+	I-188	++
I-189	++	I-190	+	I-191	+++	I-192	+++
I-193	+++	I-194	+	I-195	++	I-196	++
I-197	++	I-198	++	I-199	+++	I-200	++
I-201	++	I-202	++	I-203	++	I-204	++
I-205	++	I-206	+++	I-207	++	I-208	++
I-209	++	I-210	+++	---	---	---	---

+ indica una actividad de unión de hasta el 50 %

++ indica una actividad de unión del 50 al 90 %

+++ indica una actividad de unión superior al 90 %

Tabla 7
Actividad de compuestos de estructura (II) representativos

N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión
II-1	+	II-2	+++	II-3	+++	II-4	+
II-5	+	II-6	++	II-7	+	II-8	+
II-9	+	II-10	+++	II-11	+	II-12	+
II-13	++	II-14	----	II-15	-----	-----	-----

+ indica una actividad de unión de hasta el 50 %

++ indica una actividad de unión superior al 50 % y menor del 75 %

+++ indica una actividad de unión del 75 % o más

+++ indica una actividad de unión del 90 % o más

Tabla 8
Actividad de compuestos de estructura (III) representativos

N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión
III-1	++	III-2	+	III-3	++	III-4	+
III-5	++	III-6	+++	III-7	+	III-8	++
III-9	++	III-10	+	III-11	+++	III-12	+
III-13	+	III-14	++	III-15	++	III-16	+

(continuación)

N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión	N.º	% de unión
III-17	++	III-18	+	III-19	+++	III-20	++
III-21	++	III-22	+	III-23	+	III-24	+++
III-25	+++	III-26	++	III-27	+++	III-28	+++
III-29	+	III-30	+++	III-31	+	III-32	++
III-33	+	III-34	+	III-35	+++	III-36	+++
III-37	++	III-38	++	III-39	+	III-40	++
III-41	++	III-42	++	III-43	++	III-44	+++

+ indica una actividad de unión de hasta el 50 %

++ indica actividad del 50 % al 90 %

+++ indica una actividad de unión superior al 90 %

EJEMPLO 29

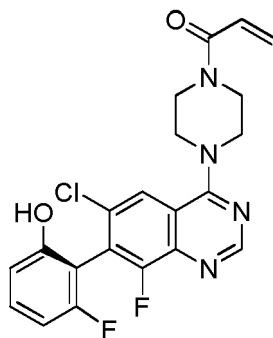
5 ESTABILIDAD EN SANGRE ENTERA DE COMPUESTOS DE ESTRUCTURA (III)

Se analizaron compuestos representativos de estructura (III) en cuanto a su estabilidad en sangre entera de la siguiente manera:

- 10 Los compuestos de prueba se prepararon como una solución madre de 500 μ M en DMSO (añadiendo 10 μ l de solución madre de DMSO 10 mM a 190 μ l de DMSO al 100 %). La sangre entera se descongeló en hielo. Se preparó una placa de sangre entera añadiendo 460 μ l de la sangre entera (distintas especies según fuera necesario) a una placa de 96 pocillos de pocillos profundos para ml. La placa de sangre entera se preincubó a 37 °C durante 10 min. Se añadieron a la placa 4 μ l de solución de compuesto y 396 μ l de sangre entera y se mezcló minuciosamente. Cada muestra se
- 15 dividió en alícuotas (30 μ l) en la placa de incubación (tubos de agrupamiento) y se inactivó en el tiempo cero con ACN al 100 % enfriado en hielo, y las placas de incubación se añadieron a la incubadora a 37 °C (200 μ l).

- La muestra de tiempo cero se mantuvo a 4 °C hasta que se centrifugó. Todas las otras muestras se inactivaron en distintos puntos de tiempo (1, 2, 4 horas), se agitaron vorticialmente durante 30 segundos y se centrifugaron a
- 20 3500 rpm durante 15 min a 4 °C. Se añadieron 30 μ l de sobrenadante a 170 μ l de solución acuosa de AF al 0,1 % y la muestra se analizó por CL/EM/EM.

Con fines comparativos, también se analizó el siguiente compuesto (A):



(A)

25

La Tabla 3 proporciona la estabilidad en sangre entera para los compuestos representativos y el compuesto comparativo. Los datos muestran que los compuestos de estructura III, donde al menos uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} no es H, tienen una mejor estabilidad en sangre entera que el compuesto A, donde cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son

30 H.

Tabla 9
Estabilidad en sangre entera de compuestos representativos y un compuesto comparativo

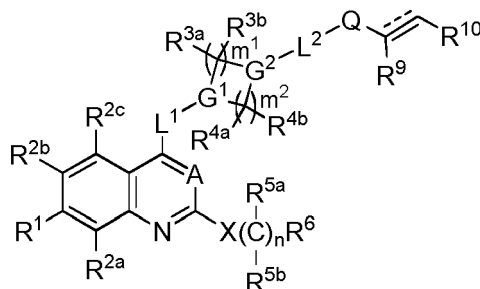
Compuesto	Estabilidad en sangre entera (T _{1/2}), horas. Ratón
A	3,99
III-14	6,2
III-15	11,1
III-17	12,5
III-18	8,8
III-20	10,6

(continuación)

Compuesto	Estabilidad en sangre entera ($T_{1/2}$), horas. Ratón
III-21	>12,0
III-22	>12,0
III-23	>12,0
III-24	10,4
III-29	10,9
III-37	9,9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I'a):



(I'a)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

A es N;

G¹ y G² son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁷;

L² es un enlace o alquileo;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{5a} y R^{5b} son, en cada aparición, independientemente H, hidroxilo, halo o alquilo C₁-C₆, o R^{5a} y R^{5b} se unen para formar oxo;

R⁶ es amino, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o sustituido o sin sustituir: cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo cuando R¹ es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R⁷ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo;

m¹ y m² son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

n es un número entero de 0 a 6;

X es un enlace, -O-, -NR⁷- o -S-;

\equiv representa un enlace doble o triple;

Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

R⁸ es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;

cuando \equiv es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y

cuando \equiv es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo,

donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y siempre que el compuesto no sea un compuesto seleccionado entre:

1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietilamino)-7-(3-hidroxi-naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;

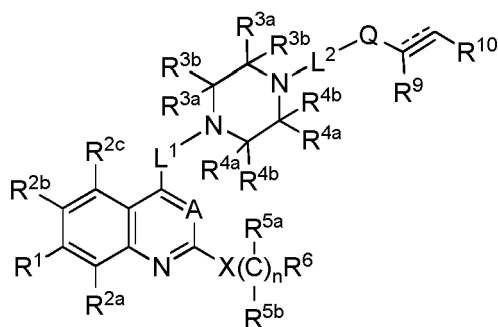
(continuación)

1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((dimetilamino)metil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1H-pirazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(2-amino-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tiazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidrofurano-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
N-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)etil) acetamida;

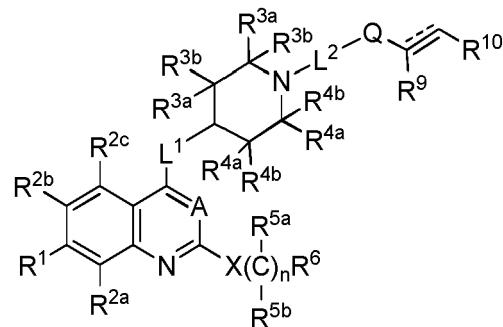
(continuación)

1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-carbonitrilo;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona; y
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(metilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.

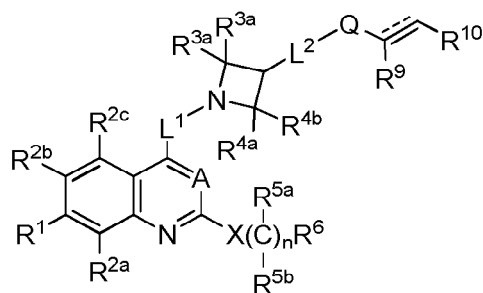
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (I'b), (I'c), (I'd) o (I'e):



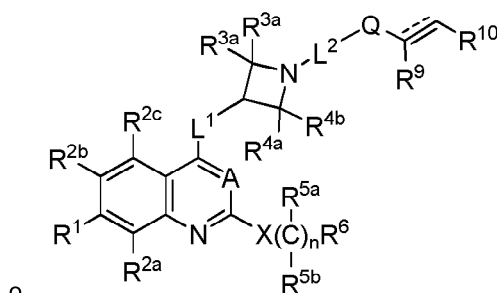
(I'b)



(I'c)

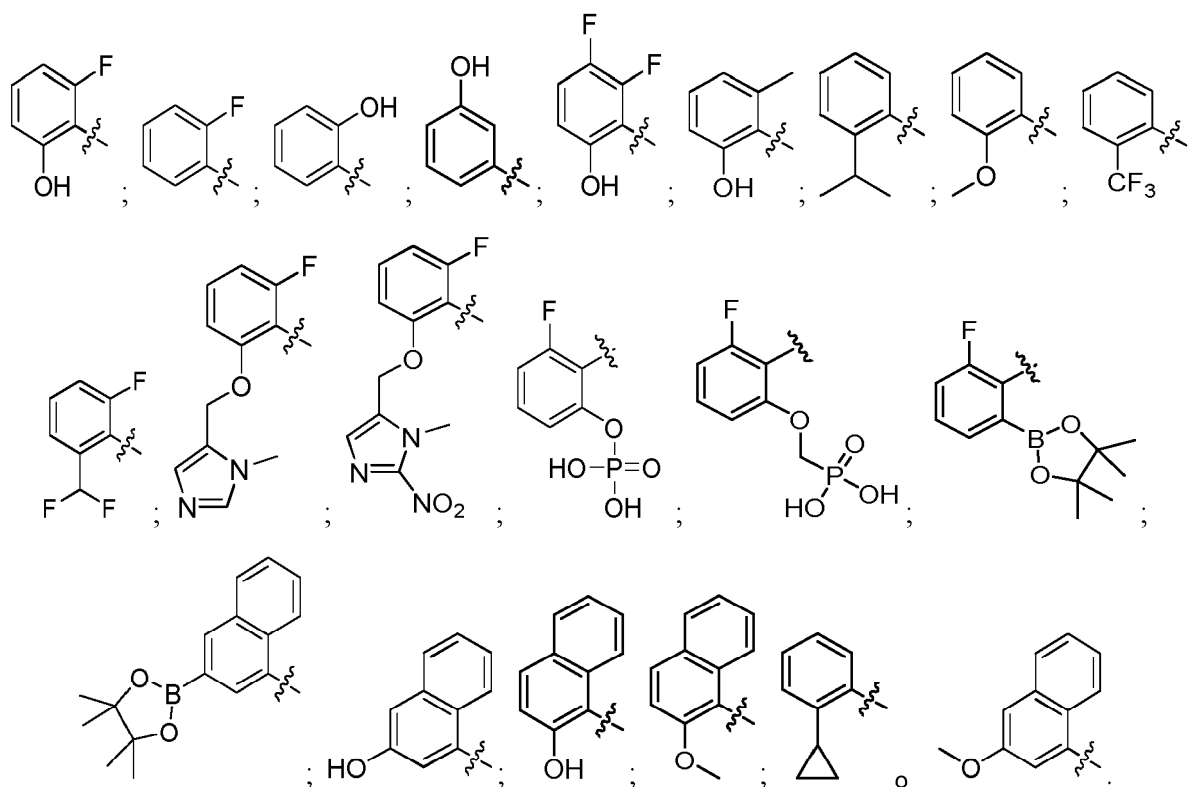


(I'd)



(I'e)

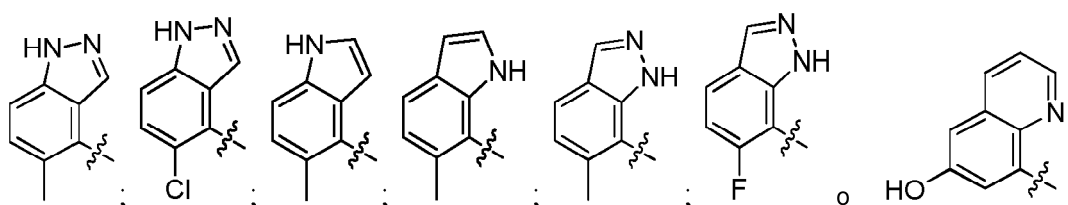
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde R¹ es arilo, preferentemente fenilo, o R¹ es naftilo y/o R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente R¹ está sustituido con halo, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilaminilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo, ácido borónico, -OC(=O)R, fosfato, fosfoalcoxi o alquilcarboniloxi C₁-C₆ o combinaciones de los mismos, donde R es alquilo C₁-C₆, más preferentemente R¹ está sustituido con flúor, cloro, hidroxilo, metilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo o metoxi o combinaciones de los mismos, en particular R¹ tiene una de las siguientes estructuras:



5

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde R^1 es heteroarilo, preferentemente R^1 comprende nitrógeno, más preferentemente R^1 es indazolilo, indolilo, benzoimidazol, benzotriazol o quinolinilo, y/o R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente R^1 está sustituido con hidroxilo, halo o alquilo C_1 - C_6 o combinaciones de los mismos, y/o R^1 tiene una de las siguientes estructuras:

10

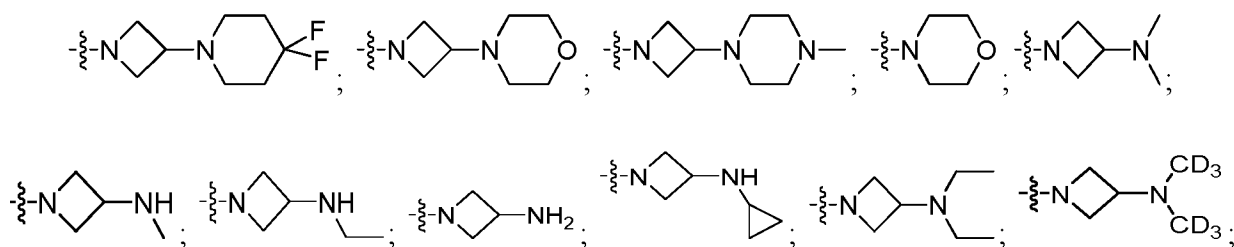


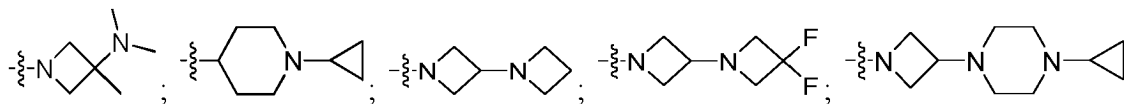
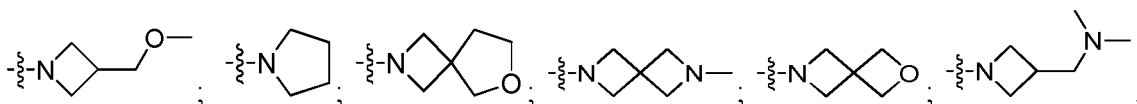
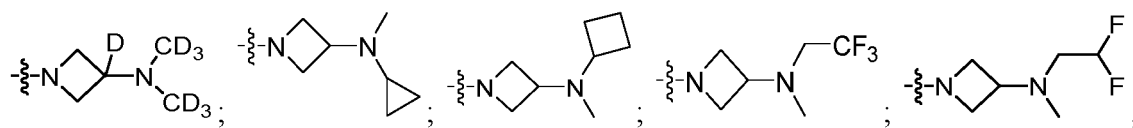
15

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R^{2c} es H, y/o R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente halo, haloalquilo C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 y/o R^{2a} es flúor, cloro o metoxi y/o R^{2b} es cloro, flúor o CF_3 .

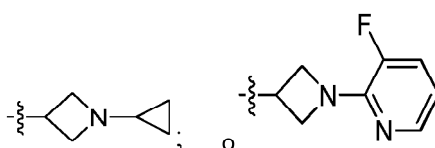
20

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde n es 0, X es un enlace y R^6 es heterociclilo, preferentemente R^6 es azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino y/o R^6 está sustituido, preferentemente R^6 está sustituido con alquilo C_1 - C_6 , alquilaminilo C_1 - C_6 , heterociclilo o espiro-heterociclilo o combinaciones de los mismos, más preferentemente R^6 tiene una de las siguientes estructuras:

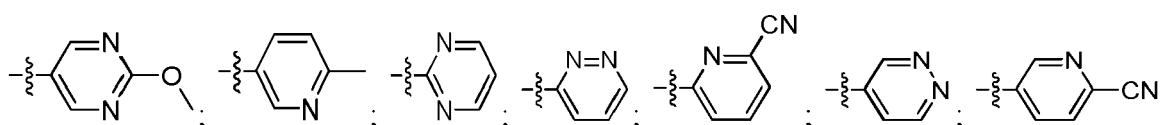
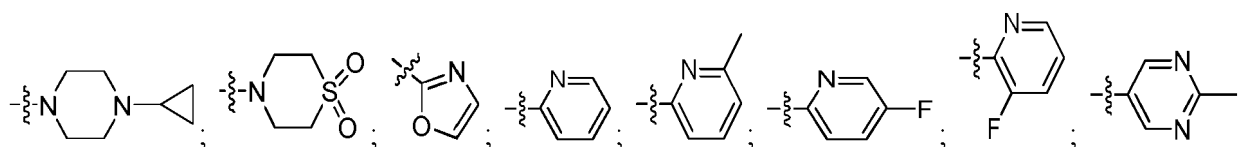
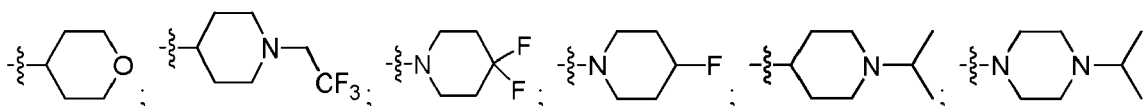
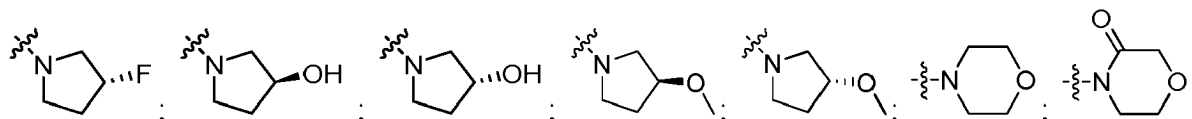
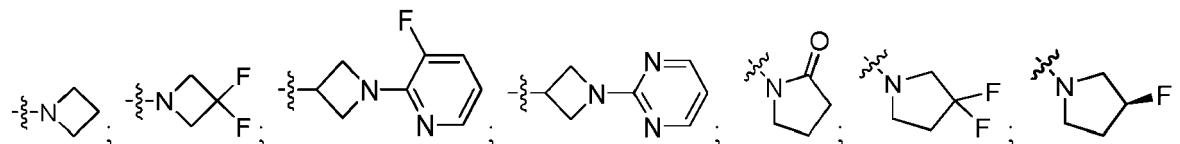


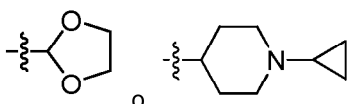


5

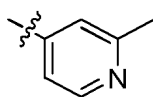
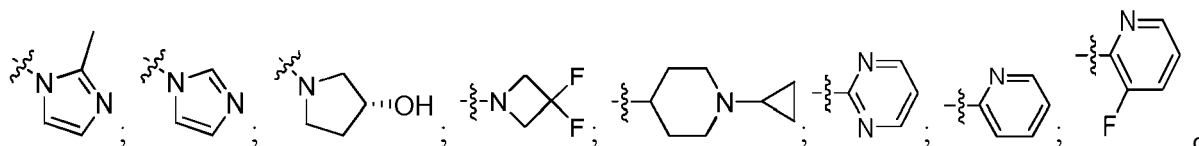


7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde n es un número entero de 1 a 6, X es -O- y R⁶ es heterocíclico o heteroarilo, siempre que R⁶ no sea morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o imidazolilo cuando R¹ es indazolilo, preferentemente R⁶ es azetidínilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, morfolinilo, morfolinonilo, tiomorfolinilo o un análogo oxidado de los mismos, dioxolanilo o tetrahidropiranilo, y/o R⁶ está sustituido, preferentemente R⁶ está sustituido con oxo, ciano, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo o combinaciones de los mismos, más preferentemente R⁶ tiene una de las siguientes estructuras:



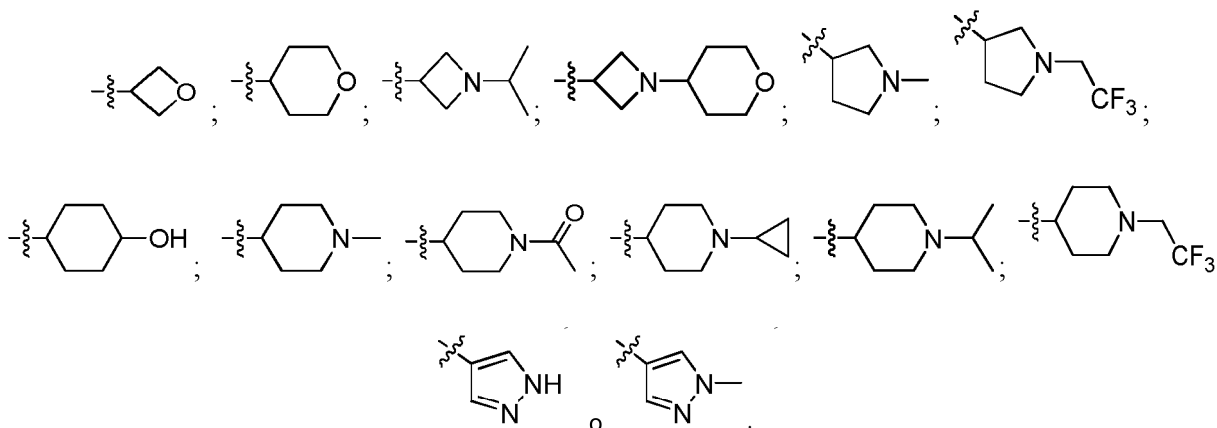


8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde n es un número entero de 1 a 6, X es -NR⁷- y R⁶ es heterociclilo o heteroarilo, siempre que R⁶ no sea N-metilimidazolilo cuando R¹ es indazolilo, preferentemente R⁶ es piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo o azetidinilo, y/o R⁶ está sustituido, preferentemente R⁶ está sustituido con halo, hidroxilo, alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₈ o combinaciones de los mismos, más preferentemente R⁶ tiene una de las siguientes estructuras:



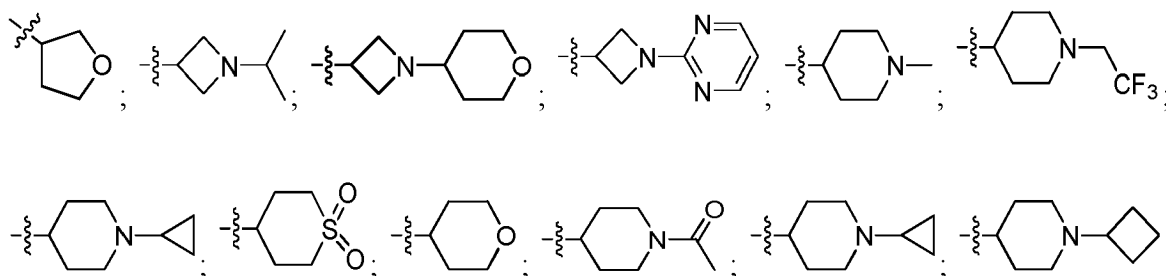
10

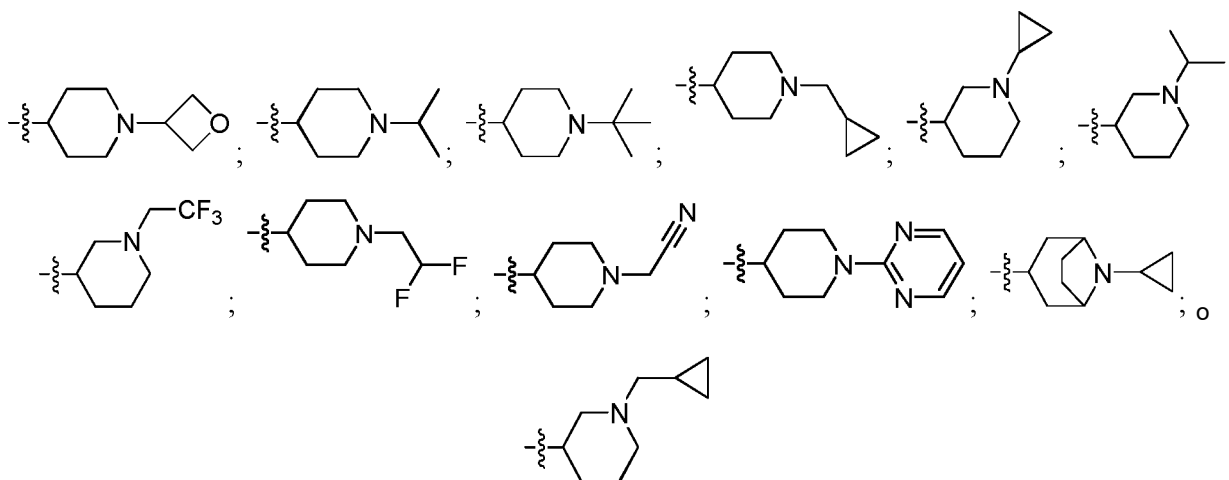
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde n es 0, X es -O- y R⁶ es cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, siempre que R⁶ no sea tetrahidropiranilo o tetrahydrofuranoilo cuando R^{2a} es H y siempre que R⁶ no sea N-metilpirazolilo cuando R¹ es indazolilo, preferentemente R⁶ es ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, pirazolilo, azetidinilo o piperidinilo, y/o R⁶ está sustituido, preferentemente R⁶ está sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilcarbonilo C₁-C₆, heterociclilo o combinaciones de los mismos, más preferentemente R⁶ tiene una de las siguientes estructuras:



20

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde n es 0, X es -NR⁷- y R⁶ es un heterociclilo de 3, 4, 6, 7 o 8 miembros o heteroarilo de 3, 4, 6 o 7 miembros, siempre que R⁶ no sea tetrahidropiranilo o N-metilpiperidinilo cuando R¹ es indazolilo; o n es 0, X es -NR⁷- y R⁶ es un heterociclilo que contiene oxígeno de 5 miembros y R¹ es arilo, preferentemente R⁶ es piperidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotiopiranilo o un análogo oxidado de los mismos, azabicyclo[3.2.1]octanilo o tetrahidropiranilo, y/o R⁶ está sustituido, preferentemente R⁶ está sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo, heterociclilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, heteroarilo o combinaciones de los mismos, más preferentemente R⁶ tiene una de las siguientes estructuras:

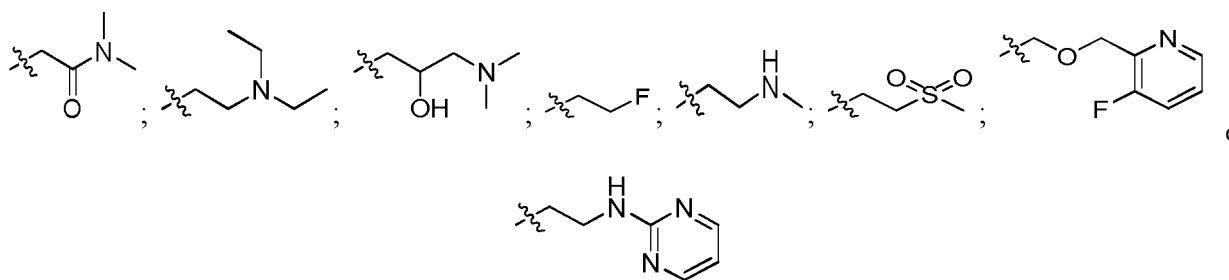




5

10

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^6 es alquilo sustituido y R^6 está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilaminilcarbonilo, dialquilaminilo C_2-C_6 , halo, monoalquilaminilo C_1-C_6 , heteroarilamino, heteroarilalquilooxi y alquilsulfonilo, y donde R^6 comprende opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales, preferentemente R^6 tiene una de las siguientes estructuras:



15

20

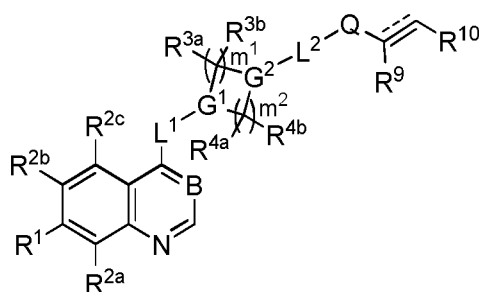
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un hidroxilo y X es $-O-$, y/o R^6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con al menos un hidroxilo y R^1 es arilo o heteroarilo; y/o R^6 es alquilo C_2-C_6 sustituido, X es un enlace y n es 0, preferentemente R^6 está sustituido con dialquilaminilo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^6 es ciano, amino o perhalometilo, preferentemente R^6 tiene la siguiente estructura:



25

14. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (II'a):



(II'a)

30

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

B es N;
 G^1 y G^2 son cada uno independientemente N o CH;

L¹ es un enlace o NR⁵;

L² es un enlace o alquileo;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno independientemente H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen a un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R⁵ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicilalquilo;

m¹ y m² son, en cada aparición, independientemente 1, 2 o 3;

\equiv representa un enlace doble o triple;

Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

R^{8'} es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;

cuando \equiv es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo, aminialquilo, alquilaminialquilo, arilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o hidroxialquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y

cuando \equiv es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminialquilo, alquilaminialquilo o hidroxialquilo

donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y siempre que el compuesto no sea un compuesto seleccionado entre:

1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(3-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;
1-(4-(7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-etil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-isopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,5-diclorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-(metoximetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acrilolilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo;
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;
2-(1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(4-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(2,5-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-acrilolil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida;
1-(4-(6-cloro-7-(naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(continuación)

2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(2,6-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(isoquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-N-ciclopropilbenzamida;
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida;
1-(4-(7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)indolin-2-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-6-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(4-hidroxil-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
N-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil)acetamida;
1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropanocarboxamida;
N-(4-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-metilpirimidin-2-il)acrilamida;
1-(4-(6-cloro-7,8'-biquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(2-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-metil-5-(metilamino)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-fluorobenzamida;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-(trifluorometil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(1-metil-1H-indazol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
(E)-4-(dimetilamino)-1-(4-(8-fluoro-6,7-bis(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxil-6-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(continuación)

1-(4-(7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
8-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)quinolin-2(1H)-ona;
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo;
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acriloniitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(3-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5,6-dimetil-1H-indazol-7-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(4-metiloxazol-2-il)acriloniitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(6-cloro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-5-(1H-imidazol-4-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(tiazol-5-il)acriloniitrilo;
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-metoxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(1H-indol-3-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetoniitrilo;
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-6,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6,8-difluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6,8-dicloro-7-(2-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(3-(difluorometil)naftalen-1-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-5-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-fluoro-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-clorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(3-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(3-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-ciclopropil-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
N-(1-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperidin-4-il)acrilamida;
1-(4-(6-cloro-7-(piridin-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(continuación)

1-(3-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-ilamino)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)benzamida;
1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-diclorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-acriloil-4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida;
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(2-(hidroximetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(4-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-fenilquinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(5-cloro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carboxamida;
1-(4-(6-cloro-7-(5-fluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-ciclopropilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(benzo[d]oxazol-7-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
1-(4-(6-cloro-7-(4-fluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(quinolin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(2-fluorofenil)quinazolin-6-carbonitrilo;
2-(1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrilo;
1-acriloil-4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-carbonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(5-ciclopropil-2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-etilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-(ciclopropilmetil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)acetamida;
1-(4-(7-(2-fluorofenil)-6-hidroxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)acetonitrilo;
3-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)piridin-2(1H)-ona;
1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-5-cloropiridin-2(1H)-ona;
1-(4-(7-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-cloropiridin-2(1H)-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(tiofen-2-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-(tiazol-5-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-4-fluorobenzamida;
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

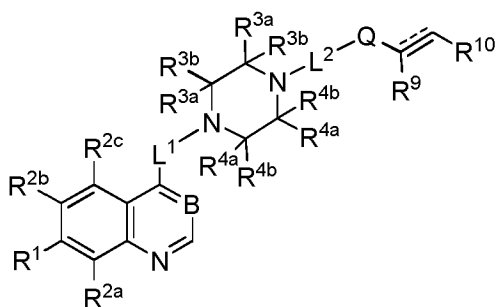
(continuación)

5-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
1-(4-(7-(2-cloro-5-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-7-il)benzamida;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)bencenosulfonamida;
1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(2-hidroxinaftalen-1-il)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-(1-metilciclopropil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-fluorobenzamida;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-7-il)benzamida;
4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo;
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enenitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(5-metoxi-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-hidrox-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)-2-etinilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(4-(6-cloro-7-(2-fluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-5-hidrox-4,4-dimetilpent-2-enenitrilo;
(Z)-4-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobut-2-enenitrilo;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)-3-hidroxibenzonitrilo;
1-(4-(6-cloro-7-(2-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enenitrilo;
(E)-2-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carbonil)-3-(piridin-2-il)acrilonitrilo;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-metoxi-6-metilfenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-cloro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(7-(2,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-metilquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6,8-difluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6,8-difluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-metoxi-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-8-metoxiquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-amino-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona;

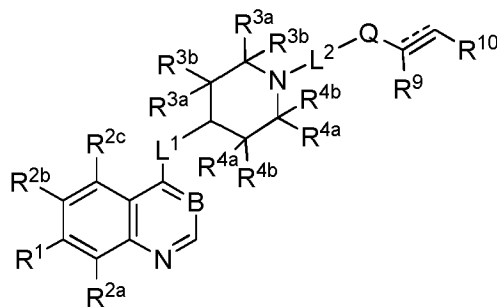
(continuación)

1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-fluoro-5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2-((dimetilamino)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2-((dimetilamino)metil)-6-fluorofenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona; y
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.

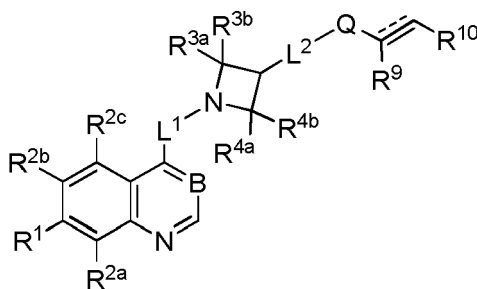
15. El compuesto de la reivindicación 14, donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (II'b), (II'c), (II'd), (II'e), (II'f) o (II'g):



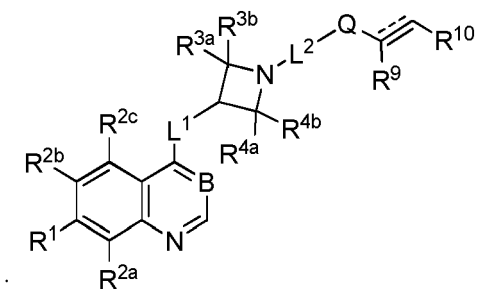
(II'b)



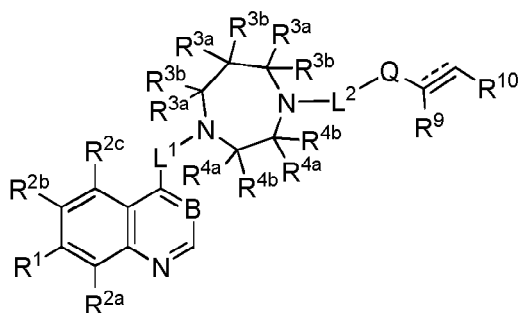
(II'c)



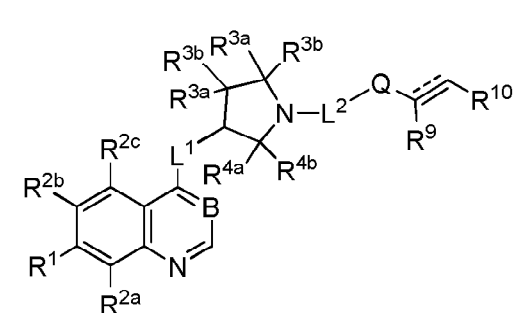
(II'd)



(II'e)

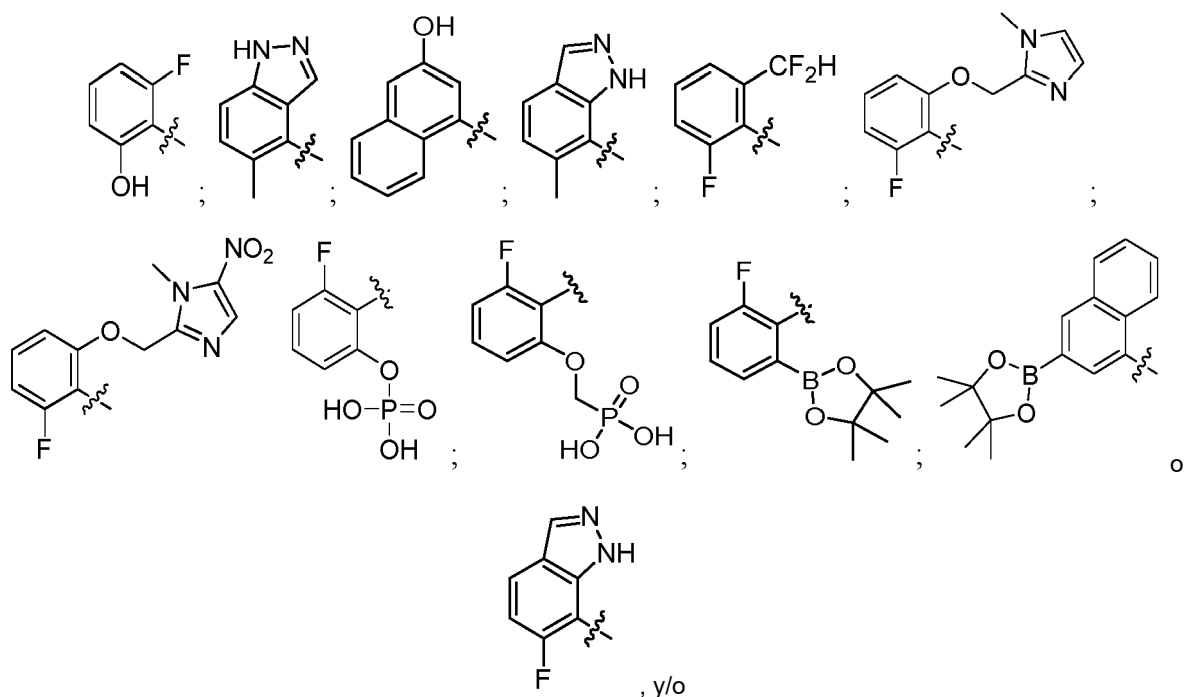


(II'f)



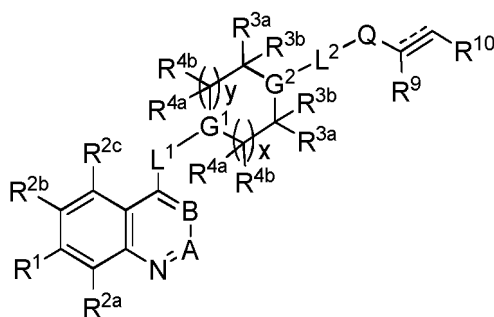
(II'g)

16. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, donde R¹ es arilo opcionalmente sustituido o R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido y/o R¹ tiene una de las siguientes estructuras:



R^{2c} es H y/o R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente halo, haloalquilo o alcoxi y/o R^{2a} es flúor y/o R^{2b} es cloro o CF_3 .

17. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (IIIa):



(IIIa)

o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

A es CH o N;

B es N o CR^1 ;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente N o CH;

L^1 es un enlace o NR^5 ;

L^2 es un enlace o alqueno;

R^1 es H, ciano, alquilo, cicloalquilo, amino, aminilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, aminilalcoxi, alquilaminilalcoxi, alquilaminilo, alquilaminilalquilo, aminilalquilaminilo, carboxialquilo, alquilcarbonilaminilo, aminilcarbonilo, alquilaminilcarbonilo o aminilcarbonilalquilo;

R^1 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilalquilo, alquino C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilo, heteroarilo o arilo;

R^{2c} es H, amino, halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , haloalquilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilalquilo, alquino C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, aminilcarbonilo, heteroarilo o arilo;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, - NH_2 , - CO_2H , halo, ciano, alquilo C_1-C_6 sin sustituir,

haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar oxo, un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{3a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{3b} se une con R^{4b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; R^{4a} y R^{4b} son, en cada aparición, independientemente H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilalquilo, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar oxo, un anillo carbocíclico o heterocíclico; o R^{4a} es H, -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxilalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, y R^{4b} se une con R^{3b} para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; R⁵ es, en cada aparición, independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilalquilo; x e y son independientemente números enteros que varían de 0 a 2;

\equiv representa un enlace doble o triple;

Q es -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- o -NR⁸S(=O)₂-;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxilalquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, cianoalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo;

R⁸ es H, -OH, -CN o alquilo C₁-C₆;

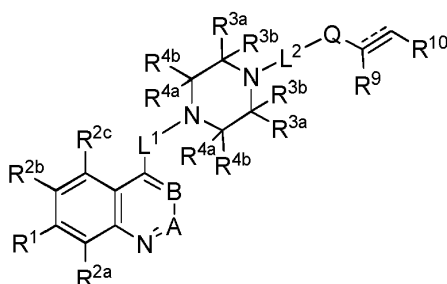
cuando \equiv es un doble enlace, entonces R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, halo, ciano, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo, aminilalquilo, alquilaminilalquilo, arilo, heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilo o hidroxilalquilo, o R⁹ y R¹⁰ se unen para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo; y

cuando \equiv es un triple enlace, entonces R⁹ está ausente y R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆, aminilalquilo, alquilaminilalquilo o hidroxilalquilo,

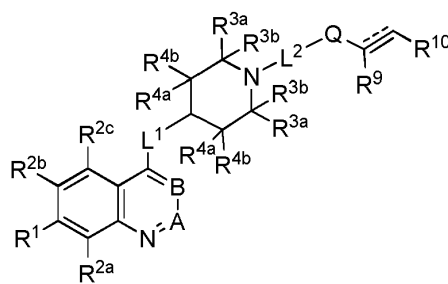
donde cada aparición de alqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocíclico, alquilaminilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilalquilo, aminilalquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo, y los anillos carbocíclico heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes a menos que se indique otra cosa; donde un profármaco se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de acetato, formiato y benzoato de un grupo funcional hidroxilo, o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina o un grupo hidroxilo reemplazado por un grupo fosfato, fosfoalcoxi, éster o éster borónico; y

siempre que al menos una aparición de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} o R^{4b} no sea H, y siempre que cuando R¹ es indazolilo o naftilo y uno de R^{3a} o R^{3b} es metilo, dimetilaminometilo o hidroximetilo, entonces al menos una aparición adicional de R^{3a} o R^{3b} o al menos una aparición de R^{4a} o R^{4b} no sea H.

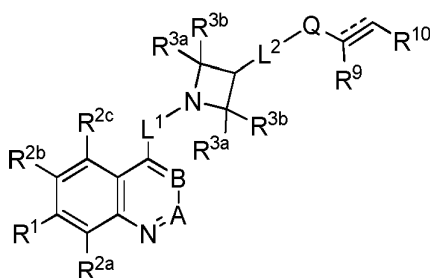
18. El compuesto de la reivindicación 17, donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf) o (IIIg):



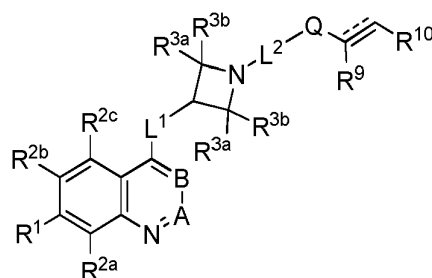
(IIIb)



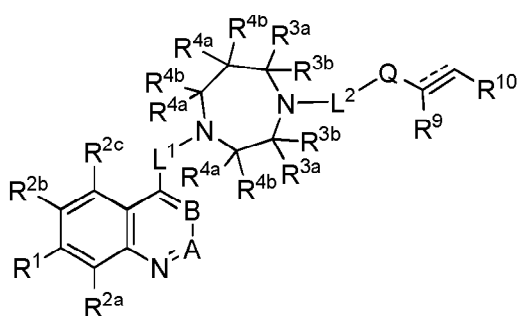
(IIIc)



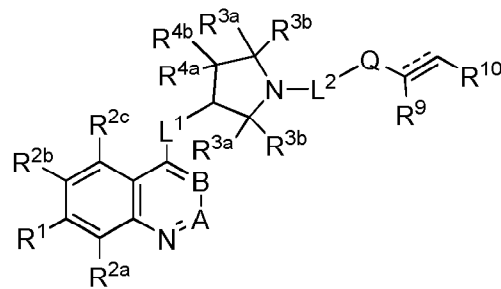
(IIId)



(IIIe)



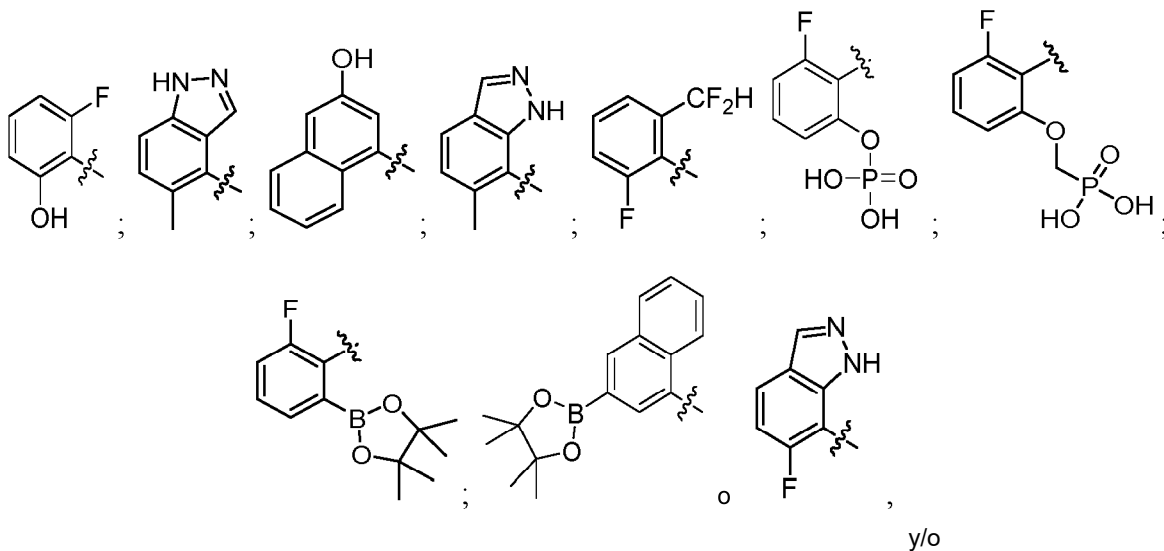
(III_f)



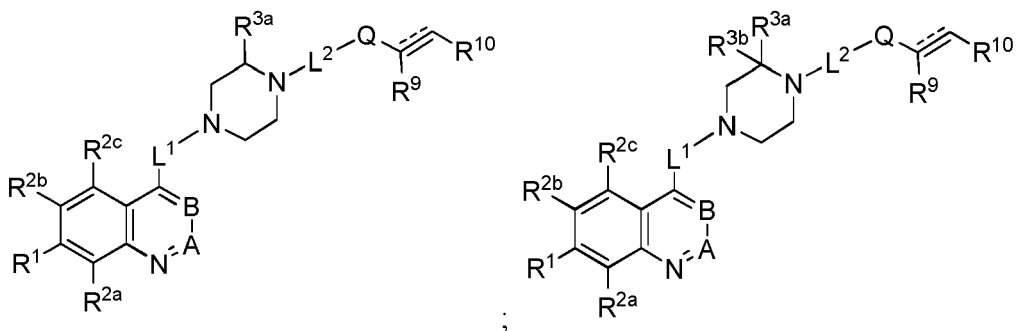
(IIIg)

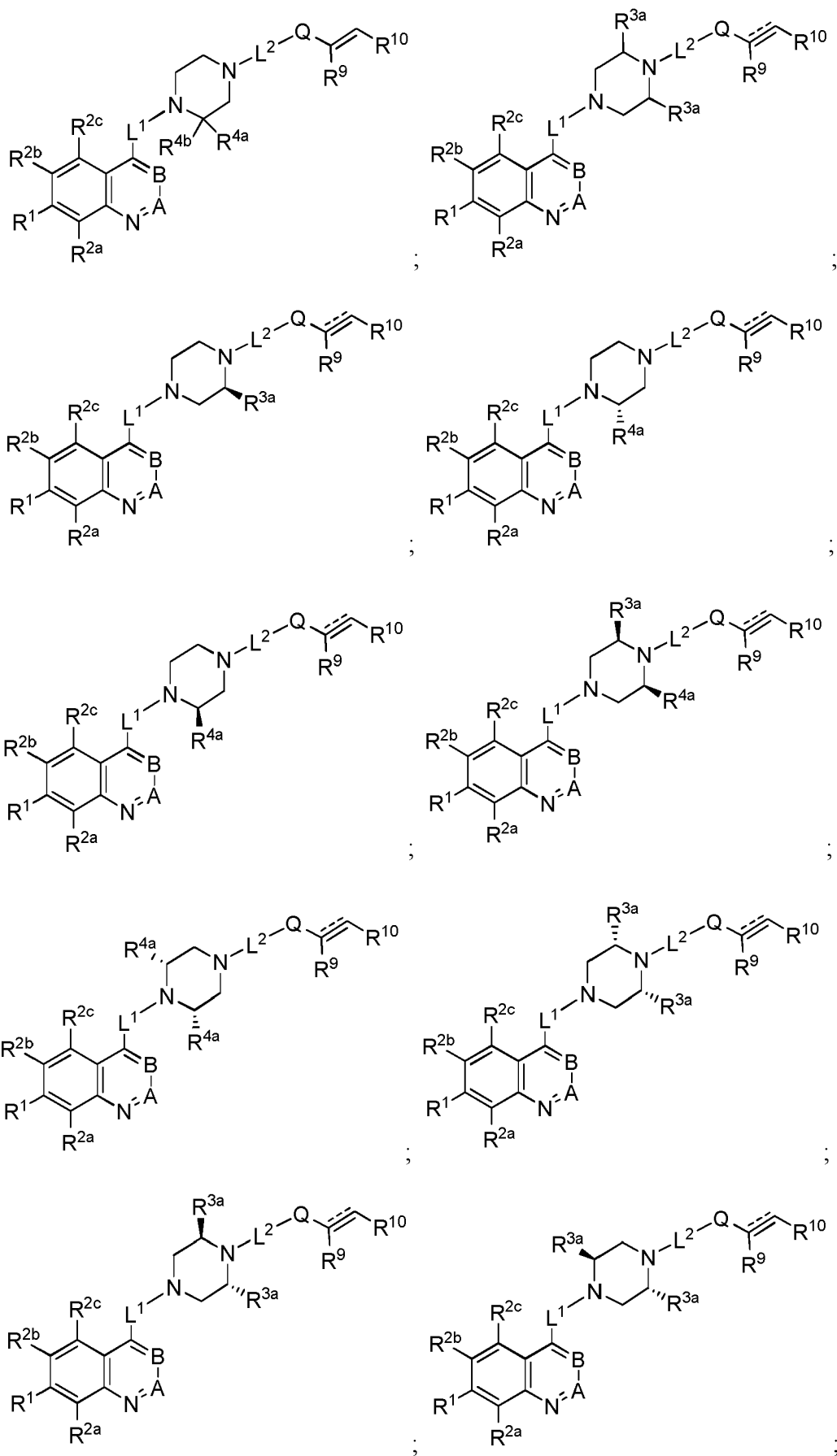
19. El compuesto de la reivindicación 18, donde R¹ es arilo opcionalmente sustituido o R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido y/o R¹ tiene una de las siguientes estructuras:

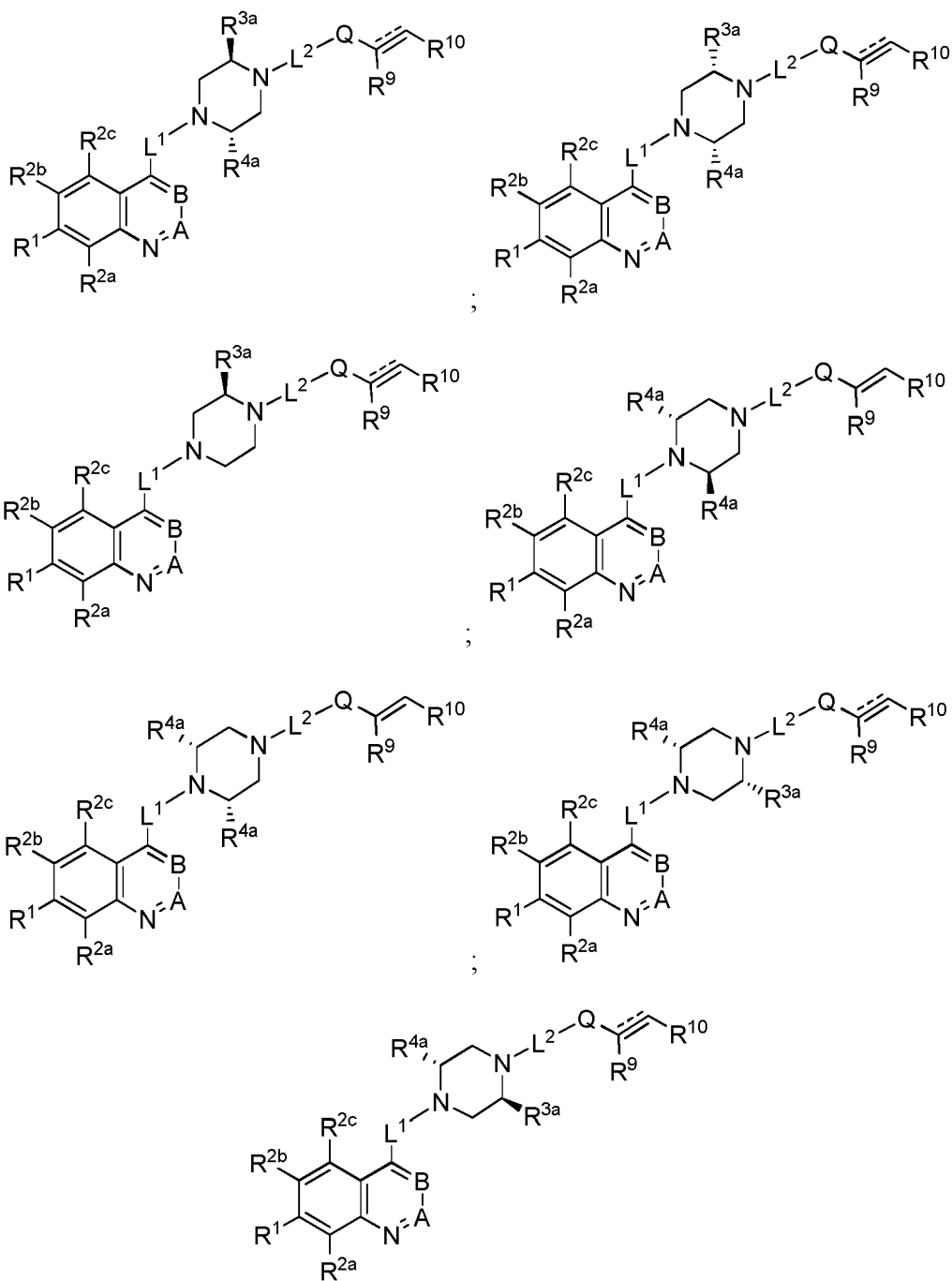
5



10 R^{2c} es H y/o R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente halo, haloalquilo o alcoxi, y/o R^{2a} es flúor, y/o R^{2b} es cloro o CF₃, y/o el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:







donde R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente -OH, -NH₂, -CO₂H, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₂-C₆, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminialquilo, carboxialquilo, aminilcarbonilalquilo o aminilcarbonilo, preferentemente R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son independientemente alquilo C₁-C₆ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde Q es -C(=O)- y/o L¹ es un enlace y/o L² es un enlace.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son cada uno H.

22. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre:

1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)etil) pirrolidin-2-ona;
(E)-1-(2-(6-cloro-4-(4-(4-(dimetilamino)but-2-enil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il) quinazolin-2-

iloxi)etil)pirrolidin-2-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-iloxi)-N,N-dimetilacetamida;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(2-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-iloxi)-N,N-dimetilacetamida;
2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il)-3-fluorofenilo acrilato;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-2-carbonitrilo;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-iloxi)etil) pirrolidin-2-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetiltio)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(oxetan-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(3-morfolinoazetidín-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;

(continuación)

(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(continuación)

il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etil)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-midazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-isopropilfenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(2-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-morfolinoquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-morfolinoquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)-7-(2-(trifluorometil)fenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(morfolin-4-carbonil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-metoxinaftalen-1-il)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(2-(4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-iloxi)etil) morfolin-3-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-fluoroetilamino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(4-hidroxiciclohexiloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(2-(1H-pirazol-4-iloxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-

(continuación)

(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(tetrahidro-2H-dioxotipiran-4-ilamino)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-dioxotiomorfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-carbonitrilo;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(tetrahidrofurano-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-cloro-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(2-hidroximetilfenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-carboxamida;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(metilamino)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(6-metilpiperidin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-

(continuación)

en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((2-metilpirimidin-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(pirimidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-hidroxiquinolin-8-il)-2-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(oxazol-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(6-metilpiridin-3-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(piridin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(metilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(piridazin-3-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclopropilpiperidin-3-il)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-isopropilpiperidin-3-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
6-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)oxi)metil)picolinonitrilo;
1-(4-(6-cloro-2-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(continuación)

1-(4-(6-cloro-2-(2,2-difluoro-2-(piridin-2-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R)-1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(piridazin-4-ilmetoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
5-((4-(4-acrilolipiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-iloxi)metil) picolinonitrilo;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dietilamino)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclobutilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-ilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-ilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(pirimidin-2-ilamino)etil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilamino)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(1-(ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(pirimidin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(pirimidin-2-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(2-(piridin-2-il)etilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dietilamino)azetidin-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etoxi)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(pirrolidin-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-(dimetilamino)-3-metilazetidin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((1-(ciclopropilpiperidin-4-il)metilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-

(continuación)

en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(2-(piridin-2-il)etilamino)quinazolin-4-il)piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-2-((1-(3-fluoropiridin-2-il)azetidín-3-il)metoxi)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-2-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)metilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona; y
1-(4-(6-cloro-2-(2-(dietilamino)etilamino)-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

o

el compuesto de la reivindicación 14, donde el compuesto se selecciona entre:

(E)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona;
(E)-4-(azetidín-1-il)-1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona; y
1-(4-(6-cloro-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.

5

23. El compuesto de la reivindicación 18, donde el compuesto se selecciona entre:

1-((2R,5S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2R,5S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S,5R)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,6R)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(7-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(continuación)

1-(5-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,5-diazabicyclo[4.1.0]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,6S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-(difluorometil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(continuación)

1-((2R,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((S)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((S)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,6R)-4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-etilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3R,5R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-isopropilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((2S,6R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S,5R)-4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il) prop-2-en-1-ona;
1-((3S,5S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-acriloil-1-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-2-ona;
1-((3R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S,5R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S,5R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-((3S,5R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-metil-1H-indazol-7-il)quinazolin-4-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona; y
4-((3R,5S)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinolin-3-carbonitrilo.

24. Un atropisómero purificado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23.

5 25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 y un transportador farmacéuticamente aceptable, preferentemente donde la composición farmacéutica está formulada para administración oral o para inyección.

10 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 para su uso en un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica a un sujeto que lo necesite, preferentemente donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de KRAS, G12C de HRAS o G12C de NRAS, o el cáncer es un cáncer hemático, un cáncer pancreático, una poliposis asociada a MYH, un cáncer colorrectal o un cáncer de pulmón.

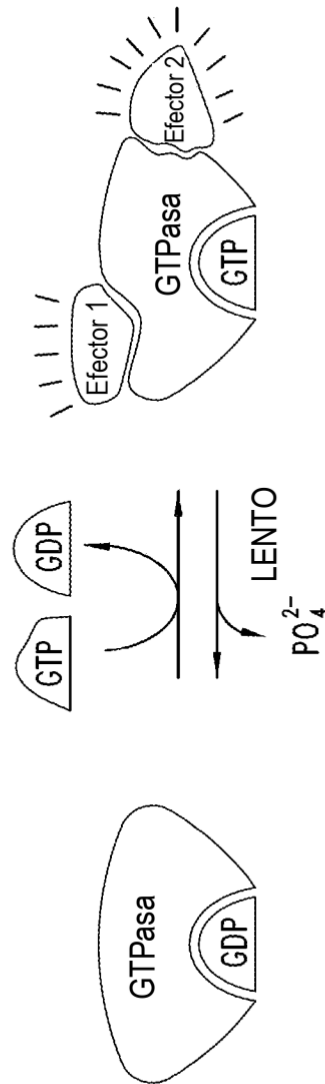


FIG. 1

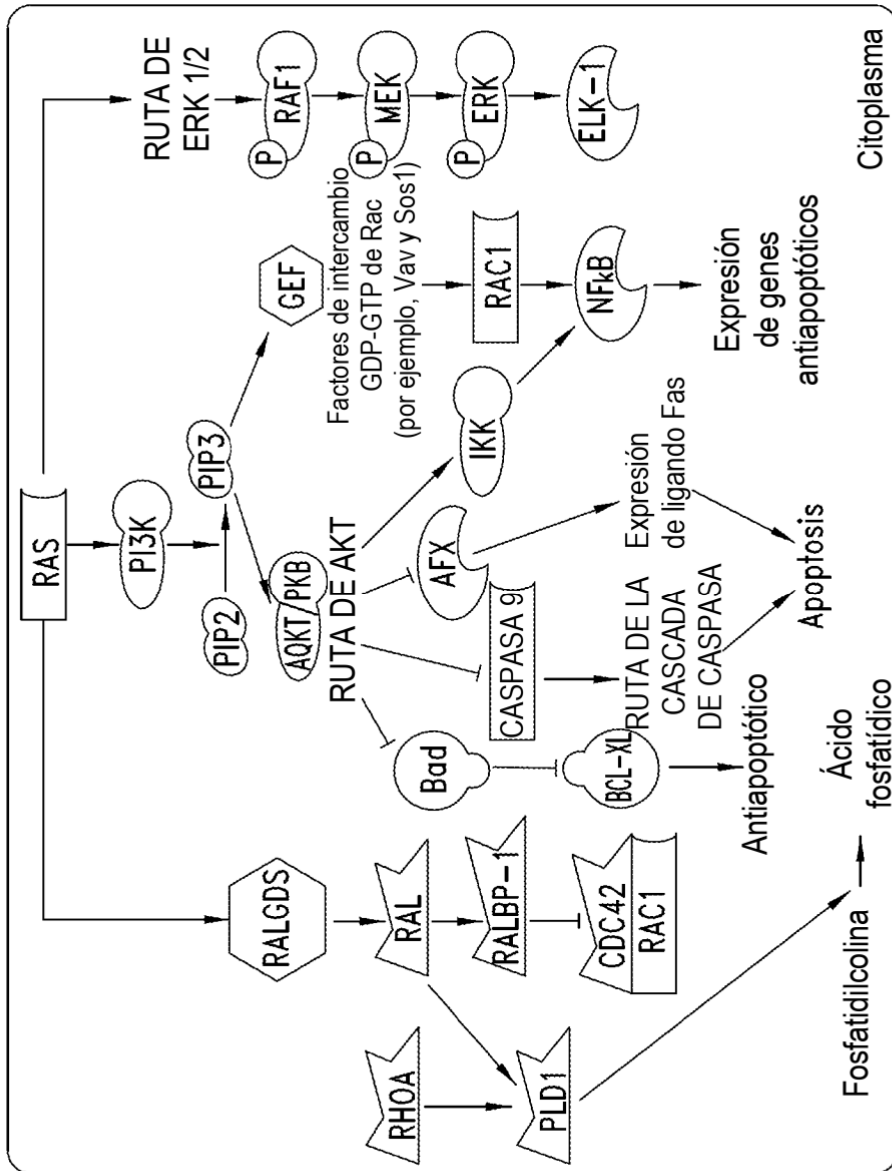


FIG. 2

Oncogén	Tipo de tumor	Frecuencia acumulada de mutaciones (todos los tumores)
Bcr-Abl EGFR ALK B-Raf	90% LMC 10% CPNM 5% CPNM 66% Melanoma	<1% <5% <1% <5%
Flt3 PI3k α	25% LMA 25% de mama; 25% de endometrio; 15% CCR	<1% 15–20%
K-Ras	>80% pancreático; >40% de colon >20% de pulmón	~20%

FIG. 3