

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 395**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015** **E 21187414 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023** **EP 3960735**

54 Título: **Derivados de quinazolina usados para tratar el VIH**

30 Prioridad:

24.12.2014 US 201462096748 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.04.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US y
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND
BIOCHEMISTRY AS CR, V.V.I. (50.0%)

72 Inventor/es:

JANSA, PETR;
SIMON, PETR;
LANSDON, ERIC;
HU, YUNFENG ERIC;
BASZCZYNSKI, ONDREJ;
DEJMEK, MILAN y
MACKMAN, RICHARD L.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

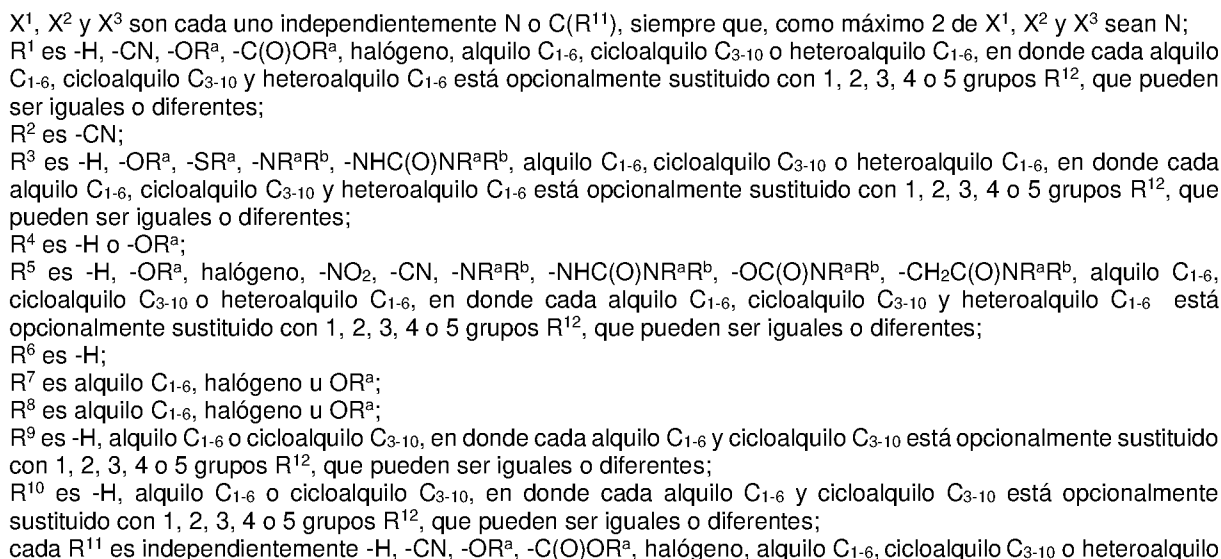
ES 2 964 395 T3

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).

5 ANTECEDENTES

15 En la presente se describen compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones y formulaciones que contienen tales compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y métodos para usar y elaborar dichos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I);



C₁₋₆, que pueden ser iguales o diferentes, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

cada R¹² es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN o -NO₂; en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN y -NO₂, grupos, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R^a y R^b es independientemente -H, -NH₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹³, que pueden ser iguales o diferentes; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5-10 miembros; y

cada R¹³ es independientemente -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆ o heterociclilo de 5-10 miembros, en donde "arilo" se refiere a un anillo aromático simple completamente carbonado o un sistema de anillos condensado múltiple completamente carbonado en donde por lo menos uno de los anillos es aromático, en donde los sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos oxo en cualquier porción del carbociclo del sistema de anillos condensado múltiple,

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

un portador farmacéuticamente aceptable; y

uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir+ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina +lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleukina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de elavirdina, Radha-108 (Receptol), Hiviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

La invención se refiere a una composición farmacéutica definida por las reivindicaciones y que comprende un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero a sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, el sujeto corre el riesgo de contraer el virus del VIH, como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe que están asociados con contraer el virus del VIH.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en terapia médica.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por el virus del VIH en un sujeto.

En la presente divulgación se divulgan realizaciones adicionales de la presente divulgación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra los resultados del perfil de resistencia contra los mutantes de la RT (Transcriptasa Inversa) del VIH-1 de ciertos compuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada y no se pretende que limite las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta divulgación se proporcionan por conveniencia y no deben interpretarse como una limitación de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Un guion al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia para indicar el punto de unión a una fracción original; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura química o una línea discontinua dibujada a través de una línea en una estructura química indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua dentro de una estructura química indica un enlace opcional. Un sufijo como "C_{u-v}" o (C_u-C_v) indica que el grupo anterior tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando se usan nombres comerciales en la presente, se pretende que incluyan independientemente el producto de nombre comercial y el ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos del producto de nombre comercial.

Como se usa en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, "el" incluye referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia al "ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos, y demás.

"Alquilo" como se usa en la presente es un hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁₋₂₀)) o un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁₋₁₀)), o un grupo alquilo puede tener de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁₋₈)), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₂CH₃)), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metilo-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃.

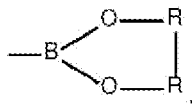
El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un único anillo aromático completamente carbonado o un sistema de anillos condensado múltiple completamente carbonado en donde por lo menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono anulares, de 6 a 14 átomos de carbono anulares o de 6 a 12 átomos de carbono anulares. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen aproximadamente de 9 a 20 átomos de carbono en los que por lo menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Tales sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de anillos condensados múltiple. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y con puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto arilo de miembros de intervalo atómico (por ejemplo, arilo de 6-12 miembros), el intervalo atómico es para los átomos totales del anillo (anular) del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

"Arlalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en la presente en donde uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono se reemplaza con un radical arilo como se describe en la presente (es decir, una fracción aril-alquilo). El grupo alquilo del "arilalquilo" incluye grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, arilalquilo (C₁-C₆)). Los grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletano-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

"Ácido borónico" se refiere al grupo -B(OH)₂.

"Éster de ácido borónico" se refiere a un derivado de éster de un compuesto de ácido borónico. Los derivados

de éster de ácido borónico adecuados incluyen aquellos de fórmula $-B(OR)_2$ donde cada R es independientemente alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo. Además, los dos grupos R de $-B(OR)_2$ pueden tomarse juntos para formar un éster cíclico, por ejemplo, que tiene la estructura



donde cada R puede ser igual o diferente. Los ejemplos de éster de ácido borónico incluyen éster de pinacol de ácido borónico y éster de catecol de ácido borónico.

"Cicloalquilo" se refiere a un único anillo de carbono saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_3-C_{20}), por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares. El término "cicloalquilo" también incluye sistemas de anillos todo de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, cicloalquilo incluye carbociclos multicíclicos como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono anulares como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano), y carbociclos policíclicos (por ejemplo, carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono anulares). Los anillos de un sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y con puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

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

El término "heteroalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un alquilo como se define en la presente, en donde uno o más de los átomos de carbono del alquilo se reemplazan por un O, S o NR^q (o si el átomo de carbono que se está reemplazando es un carbono terminal con un OH, SH o $N(R^q)_2$) en donde cada R^q es independientemente H o alquilo (C_1-C_6). Por ejemplo, heteroalquilo (C_1-C_8) se refiere a un heteroalquilo en donde uno o más átomos de carbono de un alquilo C_1-C_8 están reemplazados por un heteroátomo (por ejemplo, O, S, NR^q , OH, SH o $N(R^q)_2$), que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, etoximetilo, metoxi, 2-hidroxietilo y N,N'-dimetilpropilamina. Un heteroátomo de un heteroalquilo puede opcionalmente oxidarse o alquilarse. Un heteroátomo puede colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo esté unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CHCHN(CH_3)CH_3$, $-CH_2NHOCH_3$ y $-CH_2OC(CH_3)_3$.

El término "heteroarilo" tal como se usa en la presente se refiere a un único anillo aromático que tiene por lo menos un átomo distinto del carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas de anillos condensados múltiples que tienen por lo menos uno de tales anillos aromáticos, tales sistemas de anillos condensados múltiples se describen a continuación. Por tanto, el término incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono anulares y aproximadamente 1-4 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen pero no se limitan a piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, puede condensarse con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, un naftiridinilo como 1,8-naftiridinilo), heterocicloalquilos (para formar, por ejemplo, un 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftiridinilo como 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), cicloalquilos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de anillos condensados múltiples. Por tanto, un heteroarilo (un único anillo aromático o un sistema de anillos condensados múltiples) tiene aproximadamente de 1 a 20 átomos de carbono anulares y aproximadamente 1 a 6 heteroátomos anulares. Tales sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y de puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillos condensados múltiple (como se ha definido anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillos condensados múltiple que incluye una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de anillos condensados múltiple y en cualquier átomo adecuado del sistema de anillos condensados múltiple que incluya un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los heteroarilos ejemplares incluyen, entre otros, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, benzofuranilo,

bencimidazolillo y tianaftenilo.

"Heterocicloalquilo" o "heterociclilo", como se usa en la presente, se refiere a un único anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o un sistema de múltiples anillos no aromáticos que tiene por lo menos un heteroátomo en el anillo (por lo menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre). A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 14 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 10 átomos anulares. Por tanto, el término incluye anillos únicos saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de 1 a 6 átomos de carbono anulares y de 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El término también incluye anillos únicos saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 5, 6, 7, 8, 9, o 10 miembros) que tienen de aproximadamente 4 a 9 átomos de carbono anulares y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples pueden conectarse entre sí a través de enlaces fusionados, espiro y con puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, aziridina, imidazolidina, imino-oxoimidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina y similares.

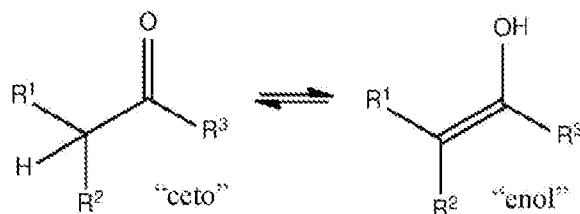
"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Oxo" se refiere a un oxígeno con enlace doble (=O). En los compuestos en los que un grupo oxo está unido a un átomo de nitrógeno sp^2 , se indica un N-óxido.

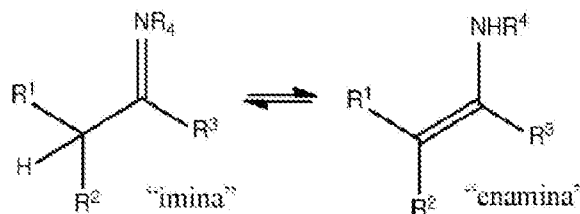
Se entiende que pueden usarse combinaciones de grupos químicos y serán reconocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo" se referiría a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede producirse, pero no necesariamente se produce, y que la descripción incluye casos en las que se produce el evento o circunstancia y casos en los que no.

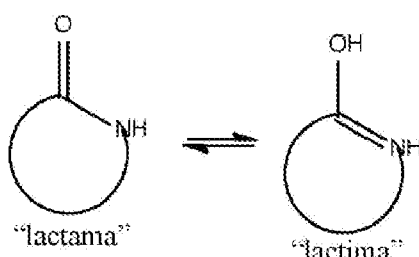
"Tautómeros", como se usa en la presente, se refiere a los isómeros de un compuesto que difieren entre sí en la posición de un protón y/o en la distribución electrónica. Por tanto, se prevén tanto los tautómeros de migración de protones como los tautómeros de valencia y se describen y se entiende que pueden existir más de dos tautómeros para un compuesto dado. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero no se limitan a, tautómeros enol-ceto:



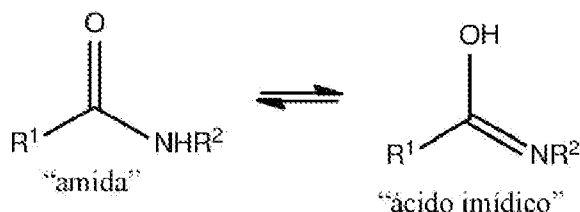
tautómeros de imina-enamina:



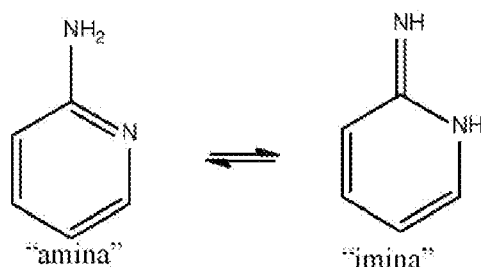
tautómeros de lactama-lactima:



tautómeros de amida-ácido imídico:



tautómeros de amino-imina:



y formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido tanto a una fracción -NH- del anillo como a una fracción =N- del anillo, como las presentes en pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles y tetrazoles (ver, por ejemplo, Smith, March's Advanced Organic Chemistry (5ª ed.), págs. 1218-1223, Wiley-Interscience, 2001; Katritzky A. y Elguero J, et al. al., The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press (1976)).

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico humano o veterinario.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posea) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p- ácido toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza o por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición el amonio y las sales de amonio cuaternizadas o sustituidas. Listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en la pág. 732, Tabla 38-5.

"Sujeto" y "sujetos" se refieren a humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, conejillos de Indias, cerdos, conejos, perros y monos) y similares.

Como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los propósitos de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención del empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminuir la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y c) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocar la regresión de los síntomas clínicos, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

Como se usa en la presente, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa aplazar, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede variar en la duración del tiempo, dependiendo del historial de la enfermedad y/o del individuo que se esté tratando. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolle la enfermedad o afección. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un marco de tiempo determinado, en comparación con no usar el método. Tales comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, usando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse usando métodos conocidos, como confirmando el estado del VIH⁺ del individuo y evaluando el recuento de células T del individuo u otra indicación del desarrollo del SIDA, como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (por ejemplo, una afección que generalmente no está presente en individuos con sistemas inmunitarios que funcionan pero no se produce en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye ocurrencia, recurrencia e inicio.

Como se usa en la presente, "prevención" o "prevenir" se refiere a un régimen que protege contra la aparición de la enfermedad o trastorno de tal manera que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad. Por tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (por ejemplo, administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (por ejemplo, administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de un agente infeccioso detectable (por ejemplo, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad o el trastorno, como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe que están asociados con el desarrollo o la aparición de la enfermedad o el trastorno. Por tanto, el término "prevenir la infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección por VIH detectable una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto para la terapia preventiva anti-VIH puede ser un individuo en riesgo de contraer el virus del VIH.

Como se usa en la presente, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. Un individuo "en riesgo" puede tener una enfermedad o afección detectable o no, y puede haber mostrado o no una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en la presente. "En riesgo" indica que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, los individuos en riesgo de SIDA son aquellos que tienen VIH.

Como se usa en la presente, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad eficaz puede incluir un intervalo de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, puede ser necesario una única dosis o múltiples dosis para lograr el punto final del tratamiento deseado. Una cantidad eficaz puede considerarse en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y puede considerarse que un solo agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes, puede lograrse o se logra un resultado deseable o beneficioso. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (por ejemplo, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

Excepto que se defina expresamente lo contrario, la presente divulgación incluye todos los tautómeros de los compuestos detallados en la presente, incluso si solo se representa expresamente un tautómero (por ejemplo, se prevén ambas formas tautoméricas y se describen mediante la presentación de una forma tautomérica donde puede existir un par de dos tautómeros). Por ejemplo, si se hace referencia a un compuesto que contiene una lactama (por ejemplo, por estructura o nombre químico), se entiende que en esta descripción está incluido el tautómero de la lactama correspondiente y se describe de la misma manera que si la lactima se mencionara expresamente ya sea sola o junto con la lactama. Cuando puedan existir más de dos tautómeros, la presente divulgación incluye todos esos tautómeros incluso si por nombre químico y/o estructura solo se representa una única forma tautomérica.

Las composiciones detalladas en la presente pueden comprender un compuesto de la presente divulgación en una mezcla racémica o no racémica de estereoisómeros o pueden comprender un compuesto de la presente divulgación como un isómero sustancialmente puro. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la divulgación incluya estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (consultar, por ejemplo, el Capítulo 4 de Advanced Organic Chemistry, 4^a ed., J. March, John

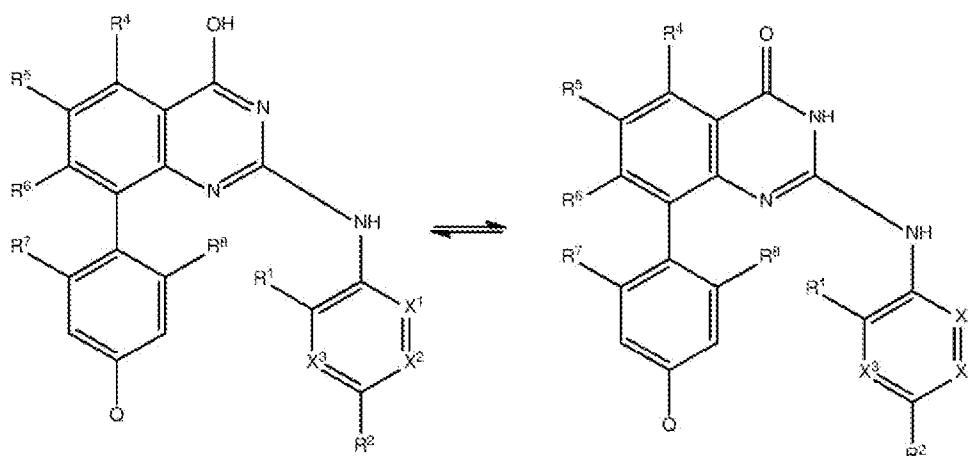
Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Un experto en la técnica entiende que esta divulgación también incluye cualquier compuesto divulgado en la presente que pueda enriquecerse en cualquiera o todos los átomos por encima de las proporciones isotópicas naturales con uno o más isótopos tales como, entre otros, deuterio (^2H o D).

También se divulgan compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden ser reemplazados por un átomo de deuterio o D, en los que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos de una fórmula dada descrita en la presente abarcan el compuesto divulgado y todas sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y formas deuteradas, a menos que se especifique lo contrario.

Dependiendo de los sustituyentes particulares, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas tautoméricas. Se entiende que para una estructura de compuesto dada pueden existir dos o más formas tautoméricas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I (donde R^3 es $-\text{OH}$) puede existir en por lo menos las siguientes formas tautoméricas:



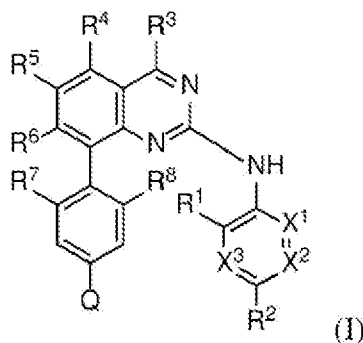
Como entienden los expertos en la técnica, pueden existir varias otras formas tautoméricas y se pretende que estén abarcadas por los compuestos de Fórmula I. Algunas descripciones en la presente se refieren expresamente a "tautómeros de los mismos", pero se entiende que, incluso en ausencia de tal lenguaje, se pretenden y se describen los tautómeros. Además, se entiende que los compuestos de Fórmula I pueden cambiar entre varias formas tautoméricas o existir en varias proporciones de cada forma en función del entorno particular del compuesto.

Los compuestos divulgados en la presente pueden contener centros quirales, que pueden tener la configuración (R) o (S), o que pueden comprender una mezcla de los mismos. Por consiguiente, la presente divulgación incluye estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente, cuando corresponda, ya sea individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, entre otros, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y combinaciones de los mismos. Tales estereoisómeros pueden prepararse y separarse usando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos o separando isómeros de compuestos de la presente divulgación.

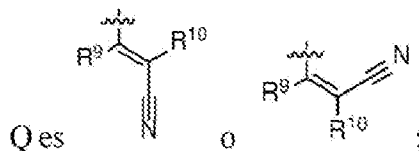
Los compuestos de la presente divulgación pueden ser compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con uno o más centros quirales, que pueden tener la configuración (R) o (S), o que pueden comprender una mezcla de los mismos.

La presente divulgación incluye mezclas racémicas de un compuesto de fórmula I e isómeros aislados de Fórmula (I) o cualquier variación de los mismos. Cuando hay más de un centro quiral en un compuesto de la presente divulgación, algunos, ninguno o todos los centros quirales pueden estar enantioméricamente enriquecidos. Así, las mezclas de un compuesto de Fórmula (I) pueden ser racémicas con respecto a uno o más centros quirales y/o estar enantioméricamente enriquecidas con respecto a uno o más centros quirales.

(I): La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula



en donde



X¹, X² y X³ son cada uno independientemente N o C(R¹¹), siempre que, como máximo 2 de X¹, X² y X³ sean N;
R¹ es -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

R² es -CN;

R³ es -H, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

R⁴ es -H o -OR^a;

R⁵ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

R⁶ es -H;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno u OR^a;

R⁸ es alquilo C₁₋₆, halógeno u OR^a;

R⁹ es -H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde cada alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁰ es -H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde cada alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

cada R¹¹ es independientemente -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroalquilo C₁₋₆, que pueden ser iguales o diferentes, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

cada R¹² es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN o -NO₂; en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN y -NO₂, grupos, que pueden ser iguales o diferentes;

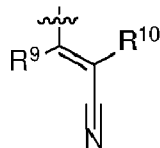
cada R^a y R^b es independientemente -H, -NH₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹³, que pueden ser iguales o diferentes; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5-10 miembros; y

cada R¹³ es independientemente -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆ o heterociclilo de 5-10 miembros, en donde "arilo" se refiere a un único anillo aromático completamente carbonado o un sistema de anillos condensado múltiple completamente carbonado en donde por lo menos uno de los anillos es aromático, en donde los sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos oxo en cualquier porción del carbociclo del sistema de anillos condensado múltiple, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

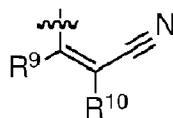
un portador farmacéuticamente aceptable; y

uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir+ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina +lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleukina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de elavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), Q es



En ciertas realizaciones en la fórmula (I), Q es



En ciertas realizaciones en la fórmula (I), X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente N o C(R^{11}), en donde 2 de X^1 , X^2 y X^3 son N. En ciertas realizaciones, X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente N o C(R^{11}), en donde uno de X^1 , X^2 y X^3 es N. En ciertas realizaciones X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente N o C(R^{11}), en donde ninguno de X^1 , X^2 , y X^3 es N.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), X^1 , X^2 y X^3 son cada uno C(R^{11}). En ciertas realizaciones en la fórmula (I), cada uno de X^1 , X^2 y X^3 es CH. En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es C(R^{11}); y X^3 es C(R^{11}). En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es CH; y X^3 es CH.

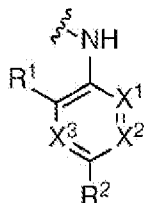
En ciertas realizaciones en la fórmula (I), X^1 es N; X^2 es N; y X^3 es C(R^{11}). En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es C(R^{11}); y X^3 es N. En ciertas realizaciones, X^1 es C(R^{11}); X^2 es N; y X^3 es C(R^{11}).

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R^1 es -H o alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^1 es -H. En ciertas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, R^1 es metilo.

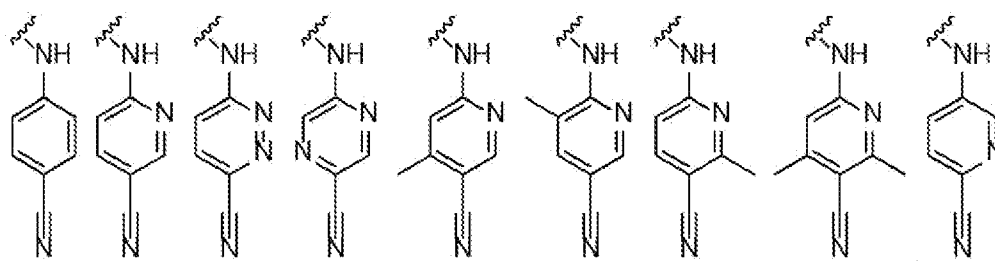
En ciertas realizaciones en la fórmula (I), X^1 , X^2 y X^3 son C(R^{11}); cada R^{11} se selecciona independientemente de -H, -CN, -OR^a, halógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^1 se selecciona de -H, -CN, -OR^a, halógeno y alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, X^1 , X^2 y X^3 son C(R^{11}); cada R^{11} es -H; y R^1 es -H.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), X^1 es N; X^2 es C(R^{11}); y X^3 es C(R^{11}); cada R^{11} se selecciona independientemente de -H, -CN, -OR^a, halógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^1 se selecciona de -H, -CN, -OR^a, halógeno y alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es C(R^{11}); y X^3 es C(R^{11}); cada R^{11} es -H; y R^1 se selecciona de -H y alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones, X^1 es N; X^2 es C(R^{11}); y X^3 es C(R^{11}); cada R^{11} es -H; y R^1 es -H.

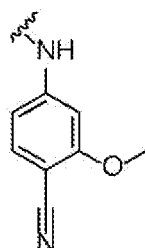
En ciertas realizaciones en la fórmula (I),



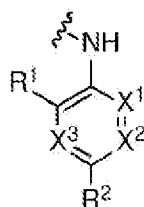
de fórmula (I) se selecciona de



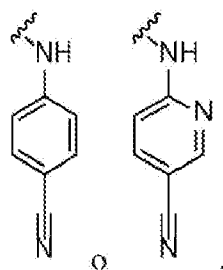
, y



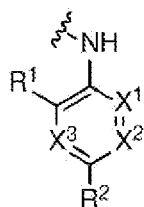
En ciertas realizaciones en la fórmula (I),



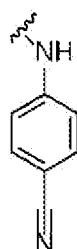
de fórmula (I) es



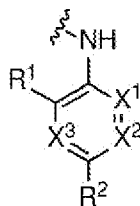
En ciertas realizaciones,



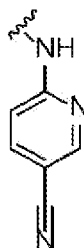
de fórmula (I) es



En ciertas realizaciones,



de fórmula (I) es



En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R^3 es -H, -OR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R^3 es -H, -OR^a, -NR^aR^b, o -NHC(O)NR^aR^b.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R^3 es -NR^aR^b o -OR^a. En ciertas realizaciones, R^3 es -NH₂ o -OH.

En ciertas realizaciones, R^3 es -NR^aR^b. En ciertas realizaciones, R^3 es -NR^aR^b, en donde cada R^a y R^b es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹³. En ciertas realizaciones, R^3 es -NR^aR^b, en donde cada R^a y R^b es independientemente -H o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R^3 es -NR^aR^b, en donde cada R^a y R^b es independientemente -H, metilo, butilo o ciclopropilmetilo. En ciertas realizaciones, R^3 es -NH₂.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R^3 es -OR^a. En ciertas realizaciones, R^3 es -OH.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R^3 es -H. En ciertas realizaciones, R^3 es -NHC(O)NR^aR^b. En ciertas realizaciones, R^3 es -NHC(O)NH₂.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R⁵ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁵ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b o alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R⁴, R⁵ y R⁶ son -H.

En ciertas realizaciones R⁷ y R⁸ son iguales y se seleccionan de alquilo C₁₋₆, halógeno o -OR^a.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R⁷ y R⁸ son alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁸ son metilo.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R⁷ y R⁸ son -OR^a. En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁸ son -OCH₃.

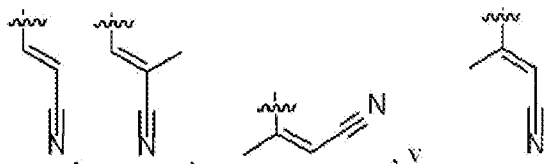
En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R⁷ y R⁸ son halógeno. En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁸ son fluoro.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R⁹ es -H o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁹ es -H o metilo.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R¹⁰ es -H o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R¹⁰ es -H o metilo.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R⁹ es -H o alquilo C₁₋₆; y R¹⁰ es -H o alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, R⁹ es -H o metilo; y R¹⁰ es -H o metilo. En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R⁹ y R¹⁰ son -H.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), Q se selecciona de



En ciertas realizaciones en la fórmula (I), Q es



Se entiende que cualquier variable para Q de fórmula (I) puede combinarse con cualquier variable de R³ en la fórmula (I), lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), Q es



y R³ es -NH₂. En otra variación, Q es



y R³ es -OH.

Se entiende que cualquier variable para R⁷ de fórmula (I) puede combinarse con cualquier variable de R³ en la fórmula (I), lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de fórmula (I), R⁷ es metilo y R³ es -NH₂. En otra variación, R⁷ es metilo y R³ es -OH.

Se entiende que cualquier variable para R⁸ de fórmula (I) puede combinarse con cualquier variable de R³ en la fórmula (I), lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de fórmula (I), R⁸ es metilo y R³ es -NH₂. En otra variación, R⁸ es metilo y R³ es -OH.

Se entiende que cualquier variable para R⁴, R⁵ y R⁶ de fórmula (I) puede combinarse con cualquier variable de R³ en la fórmula (I), lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es -H; y R³ es -NH₂. En otra variación, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno -H; y R³ es -OH.

Se entiende que cualquier variable para X¹, X² y X³ de fórmula (I) puede combinarse con cualquier variable de R³ en fórmula (I), siempre que, como máximo 2 de X¹, X² y X³ sean N, lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones se enumerasen específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de la fórmula (I), cada uno de X¹, X² y X³ es CH; y R³ es -NH₂. En una variación de fórmula (I), X¹ es N; X² es CH; y X³ es CH; y R³ es -NH₂. En otra variación, X¹ es N; X² es CH; y X³ es CH; y R³ es -OH. En otra variación, X¹, X² y X³ son cada uno CH; y R³ es -OH.

Se entiende que cualquier variable para R¹ de fórmula (I) puede combinarse con cualquier variable de R³ en la fórmula (I), lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de fórmula (I), R¹ es hidrógeno y R³ es -NH₂. En otra variación, R¹ es hidrógeno y R³ es -OH.

En ciertas realizaciones de fórmula (I), donde R³ es -NH₂, los compuestos pueden tener una o más de las siguientes características estructurales:

- X¹, X² y X³ son cada uno CH;
- R⁷ es metilo;
- R⁸ es metilo;
- Q es

5



10

y
e) R^4 , R^5 y R^6 son cada uno -H.

15

En una variación, los compuestos se ajustan a por lo menos una de las características (a)-(e). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones, todas) de las características (a)-(e). En una variación particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a), (b) y (c). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (d). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (e).

20

En ciertas realizaciones de fórmula (I), donde R^3 es -OH, los compuestos pueden tener una o más de las siguientes características estructurales:

- a) X^1 es N; X^2 es CH; y X^3 es CH;
- b) R^7 es metilo;
- c) R^8 es metilo;
- d) Q es

25



30

y
e) R^4 , R^5 y R^6 son cada uno -H.

35

En una variación, los compuestos se ajustan a por lo menos una de las características (a)-(e). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones, todas) de las características (a)-(e). En una variación particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a), (b) y (c). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (d). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (e).

40

En ciertas realizaciones de fórmula (I), donde Q es

45



50

los compuestos pueden tener una o más de las siguientes características estructurales:

- a) X^1 , X^2 y X^3 son cada uno CH o X^1 es N; X^2 es CH; y X^3 es CH;
- b) R^3 es -NH₂ o -OH;
- c) R^7 y R^8 son metilo;
- d) R^4 , R^5 y R^6 son cada uno -H.

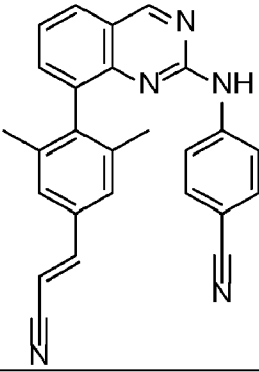
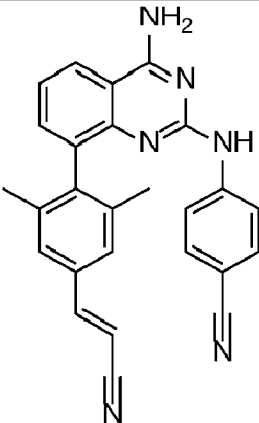
55

En una variación, los compuestos se ajustan a por lo menos una de las características (a)-(d). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones, todas) de las características (a)-(d). En una variación particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a) y (b). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a), (b) y (c). En otra variación, los compuestos se ajustan a las características (a), (b) y (d).

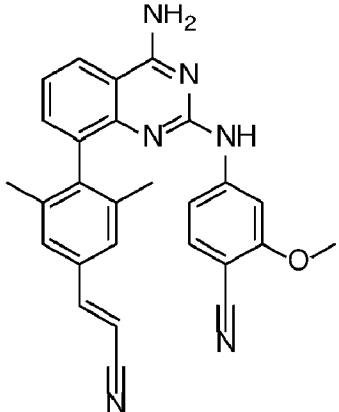
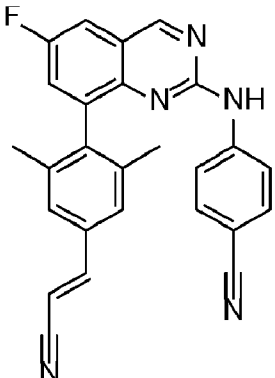
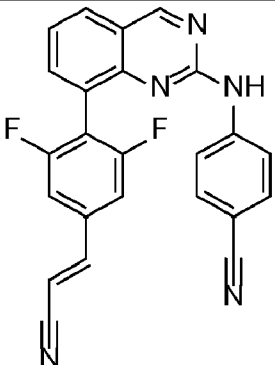
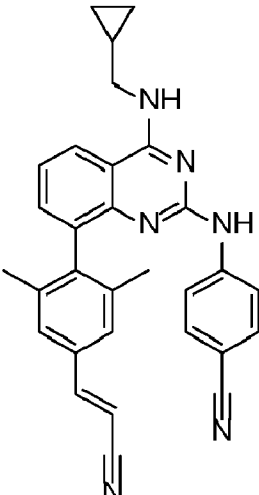
60

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los siguientes compuestos o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

Estructura	ID del Compuesto
	1
	2

(continuación)

Estructura	ID del Compuesto
	3
	4
	5
	6

(continuación)

5

10

15

20

25

30

35

40

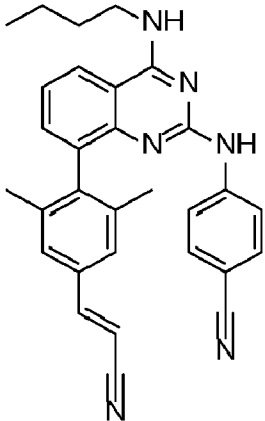
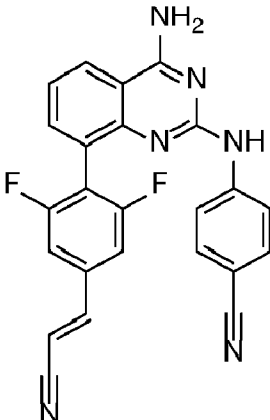
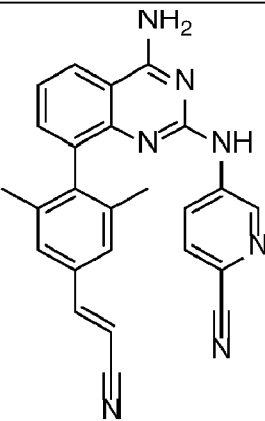
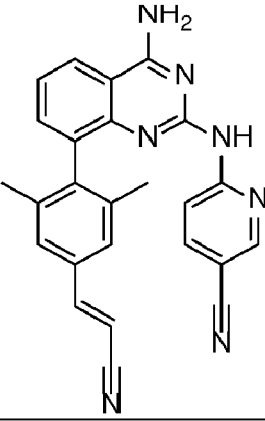
45

50

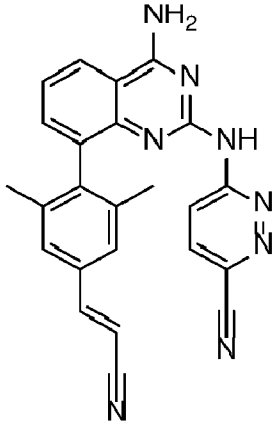
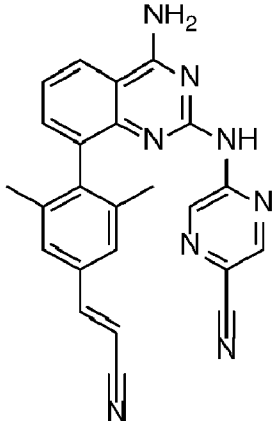
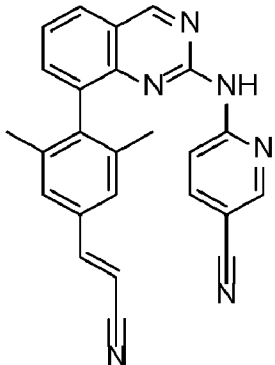
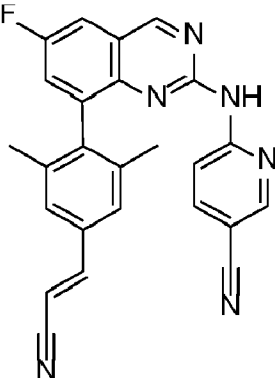
55

60

65

Estructura	ID del Compuesto
	7
	8
	9
	10

(continuación)

Estructura	ID del Compuesto
	11
	12
	13
	14

(continuación)

5

10

15

20

25

30

35

40

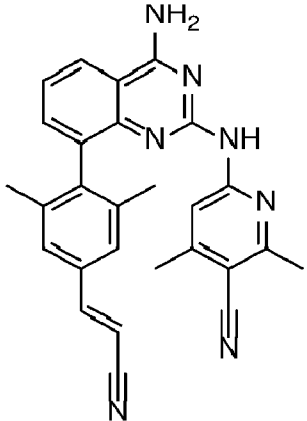
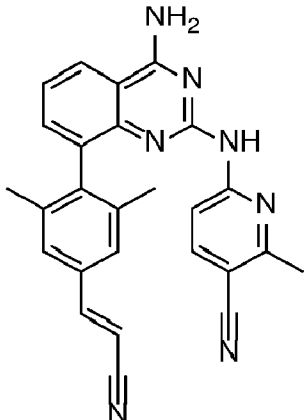
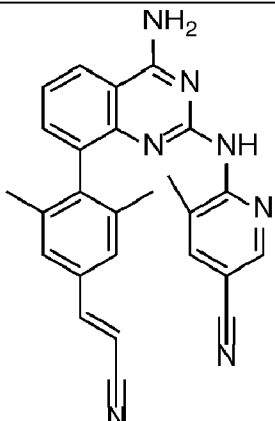
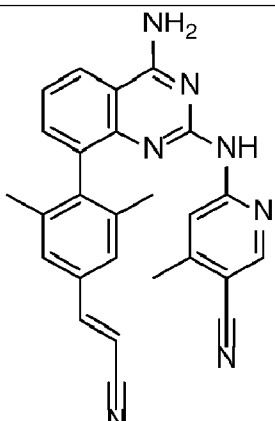
45

50

55

60

65

Estructura	ID del Compuesto
	15
	16
	17
	18

(continuación)

5

10

15

20

25

30

35

40

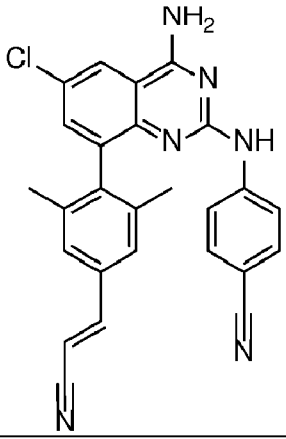
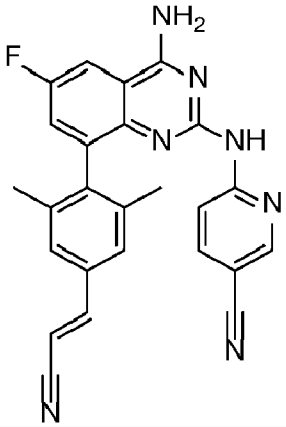
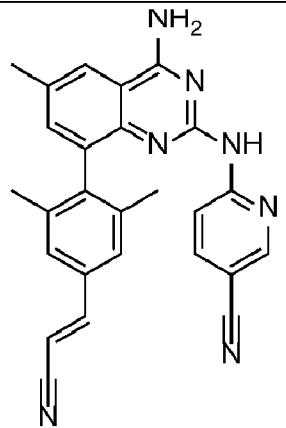
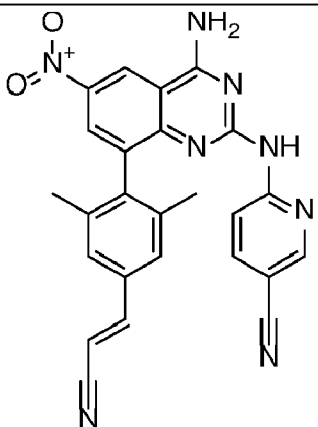
45

50

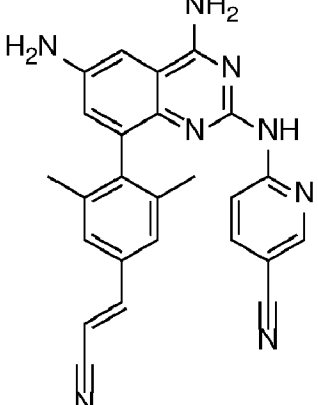
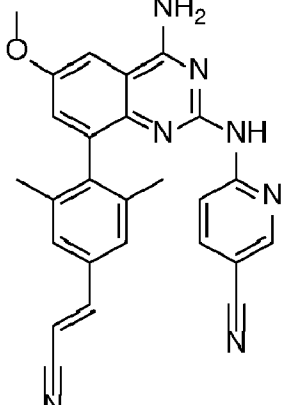
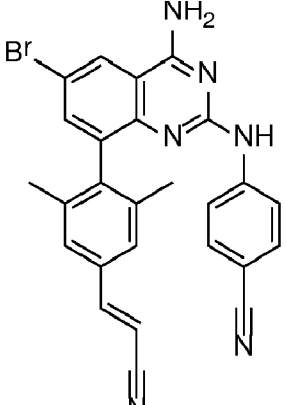
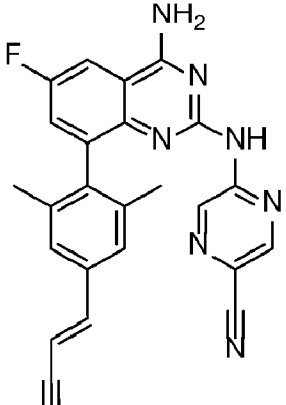
55

60

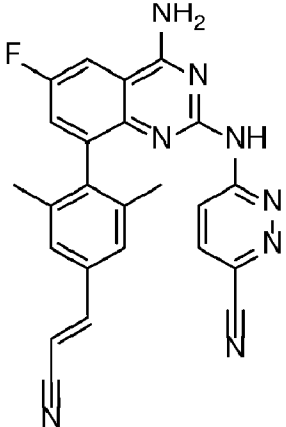
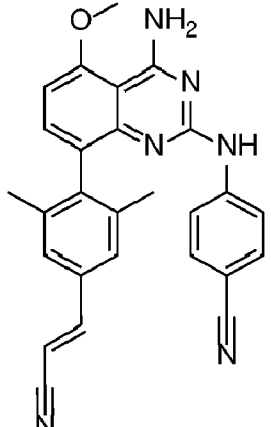
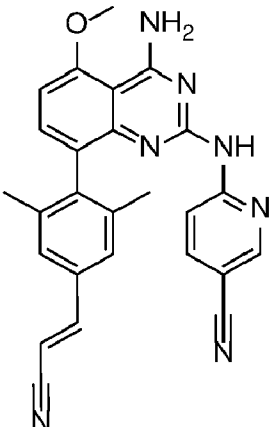
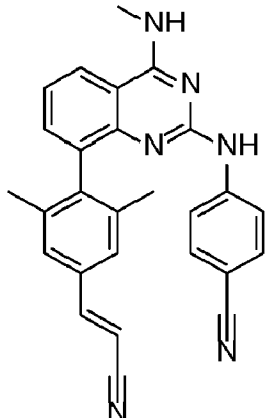
65

Estructura	ID del Compuesto
	19
	20
	21
	22

(continuación)

Estructura	ID del Compuesto
	23
	24
	25
	26

(continuación)

Estructura	ID del Compuesto
	27
	28
	29
	30

(continuación)

5

10

15

20

25

30

35

40

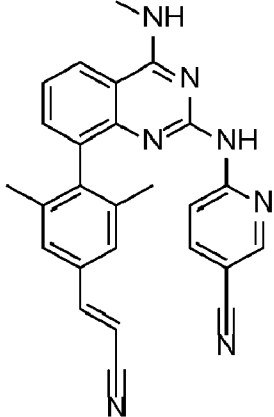
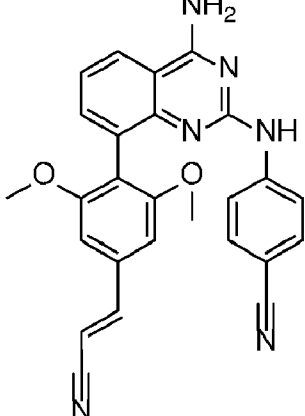
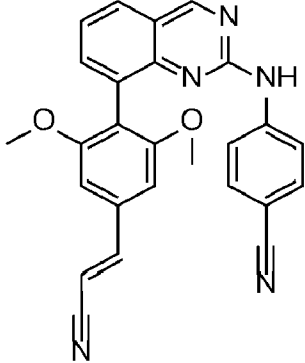
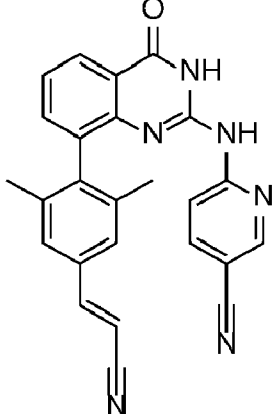
45

50

55

60

65

Estructura	ID del Compuesto
	31
	32
	33
	34

(continuación)

5

10

15

20

25

30

35

40

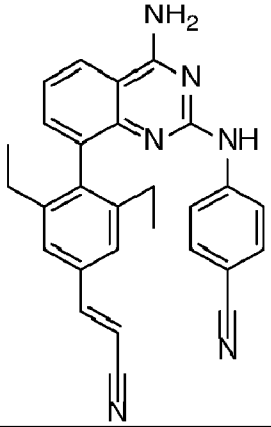
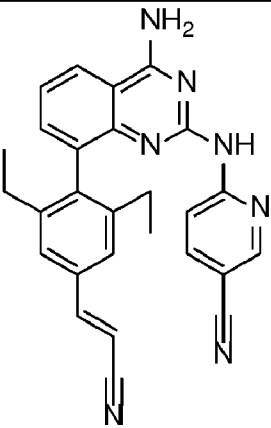
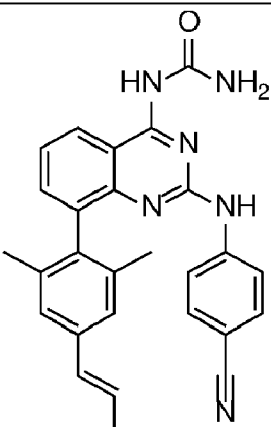
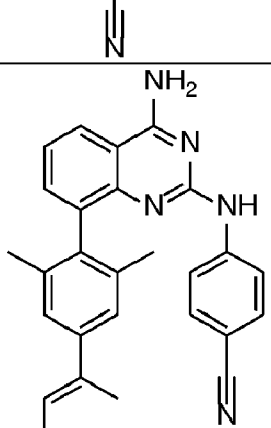
45

50

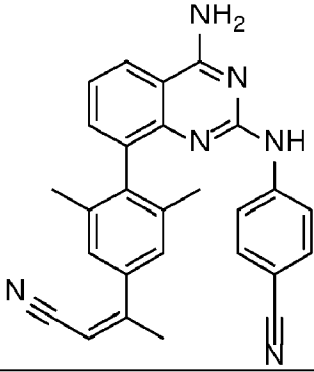
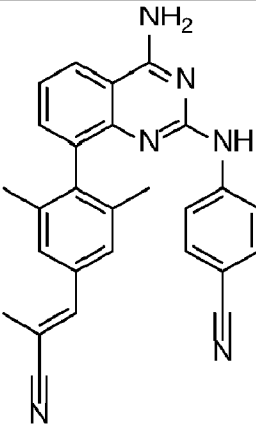
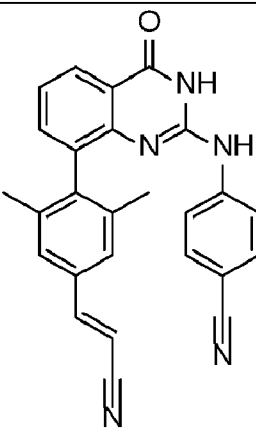
55

60

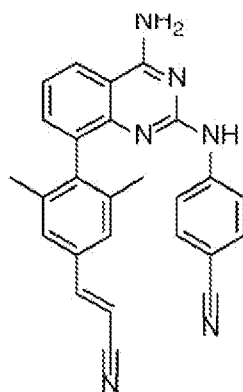
65

Estructura	ID del Compuesto
	35
	36
	37
	38

(continuación)

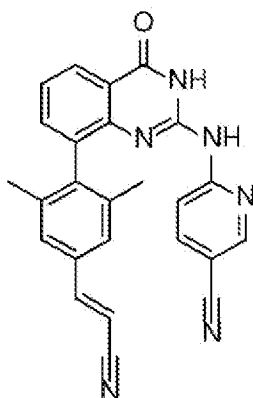
Estructura	ID del Compuesto
	39
	40
	41

La presente invención se refiere en algunas realizaciones a una composición farmacéutica en donde el compuesto de fórmula (I), o el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula:

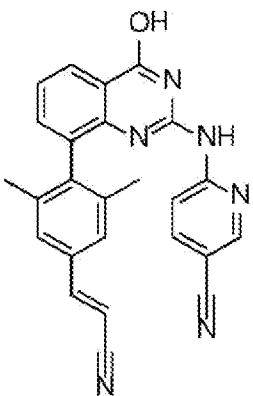


o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere en algunas realizaciones a una composición farmacéutica en donde el compuesto de fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula:



y tautómeros del mismo como



Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados en la presente, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse con portadores convencionales (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente) que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes que incluyen deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas pueden prepararse en forma estéril y, cuando se pretende que se administren mediante una administración diferente a la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes como los expuestos en Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, American Pharmacists Association, 1986. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. En ciertas realizaciones, la composición se refiere a una forma de dosificación sólida, incluyendo una forma de dosificación oral sólida. El pH de una composición puede variar entre 3 y 11, pero normalmente es de 7 a 10.

Las composiciones, tanto para uso veterinario como humano, comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más portadores aceptables y otros ingredientes terapéuticos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. El o los portadores son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para varias vías de administración, incluyendo la administración oral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Tales métodos

incluyen el paso de asociar el ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más ingredientes inactivos (por ejemplo, un portador, un excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones pueden prepararse asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Las composiciones descritas en la presente que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria) que incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, obleas o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente comprenden uno o más compuestos divulgados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y conservantes, para proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato cálcico o sódico, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y de disgregación, como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardador de tiempo como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto de tratamiento previsto y el modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas realizaciones, el material portador varía de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95% de las composiciones totales (peso:peso).

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de estas realizaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

En ciertas realizaciones, una composición que comprende un ingrediente activo divulgado en la presente (un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una variación no contiene un agente que afecte a la velocidad a la que se metaboliza el ingrediente activo. Por tanto, se entiende que en ciertas realizaciones las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retrasaría, dificultaría o retardaría) el metabolismo de un compuesto de fórmula (I) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de fórmula (I). También se entiende que cualquiera de los métodos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en la presente en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retrasaría, dificultaría o retardaría) el metabolismo de un compuesto de fórmula (I) o cualquier otro ingrediente activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de fórmula (I).

Métodos de uso

En la presente se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar la composición farmacéutica al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado por el VIH. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA. Se administra al individuo un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otro agente terapéutico.

En ciertas realizaciones, se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar o prevenir una infección viral por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar la composición farmacéutica al individuo.

5 En ciertas realizaciones, se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para inhibir la replicación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar la composición farmacéutica al individuo.

10 En ciertas realizaciones, se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para prevenir una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar la composición farmacéutica al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo corre el riesgo de contraer el virus del VIH, como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe que están asociados con contraer el virus del VIH.

15 En ciertas realizaciones, se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar la composición farmacéutica al individuo.

20 En ciertas realizaciones, se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un humano), que comprende administrar al individuo con necesidad de ello la composición farmacéutica.

25 En ciertas realizaciones, se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en uso en la terapia médica de una infección viral por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus del VIH (por ejemplo, VIH-1) o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano).

Una realización se refiere a una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

30 En ciertas realizaciones, la administración es a un individuo (por ejemplo, un humano) que necesita el tratamiento. En ciertas realizaciones, la administración es a un individuo (por ejemplo, un humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

35 En la presente se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en terapia. En una realización, la composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones es para su uso en un método para tratar una infección viral por VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano).

40 También se divulga en la presente una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar o prevenir el VIH en un individuo con necesidad de ello. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado por el VIH. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo con necesidad de ello es un humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

También se divulga en la presente una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

50 También se divulga en la presente una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

55 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones puede usarse como herramienta de investigación (por ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto o *in vitro*).

Vías de administración

60 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor. En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

65

Régimen de dosificación

La composición farmacéutica definida por las reivindicaciones puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseado, como por lo menos aproximadamente un mes, por lo menos aproximadamente 2 meses, por lo menos aproximadamente 3 meses, por lo menos aproximadamente 6 meses, o por lo menos aproximadamente 12 meses o más. En una variación, la composición farmacéutica se administra en un programa diario o intermitente durante la vida del individuo.

La dosificación o frecuencia de dosificación de la composición farmacéutica definida por las reivindicaciones puede ajustarse durante el curso del tratamiento, según el juicio del médico que la administra.

La composición farmacéutica definida por las reivindicaciones puede administrarse a un individuo (por ejemplo, un humano) en una cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra una vez al día.

Una composición farmacéutica como se divulga en la presente puede administrarse en una cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I que sea eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 10 mg a 1000 mg de compuesto, como de 75 mg a 100 mg del compuesto.

Combinaciones

En ciertas realizaciones, se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano la composición farmacéutica. En una realización, se divulga una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano la composición farmacéutica.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello la composición farmacéutica.

También se divulga en la presente una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar o prevenir el VIH.

El compuesto de Fórmula (I) se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto o de 75 mg a 100 mg de compuesto).

Se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales y un portador farmacéuticamente aceptable.

En la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (abacavir sulfato + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleukina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de elavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como un comprimido.

En ciertas realizaciones, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación una vez al día. En la invención, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de: raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (abacavir sulfato + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera®

(Eviplera®, rilpivirina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleukina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de elavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

En la invención, un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En la invención, un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfato + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleukina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de elavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil de, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida fumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir

alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes divulgados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg del compuesto, de 10 mg a 500 mg o de 75 mg a 100 mg del compuesto) como si cada combinación de dosificaciones se hubiese enumerado específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes divulgados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg del compuesto, de 10 mg a 500 mg o de 75 mg a 100 mg del compuesto) como si cada combinación de dosificaciones se hubiese enumerado específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, cuando un compuesto divulgado en la presente se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para la administración oral.

Un compuesto divulgado en la presente se administra con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto divulgado en la presente con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere a la administración simultánea de un compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que estén presentes en el cuerpo del paciente cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al humano la composición farmacéutica.

En la presente se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales y un portador farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

Un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto divulgado en la presente, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de terapia combinada de VIH

Un compuesto divulgado en la presente se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto divulgado en la presente con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que estén presentes en el cuerpo del paciente cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en la presente y el uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para la administración oral.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones de formula como un comprimido.

En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para una dosificación una vez al día.

Terapia de combinación para el VIH

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH.

Terapia de combinación para el VIH

En la invención, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC + 3TC), Trizivir® (abacavir sulfato + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina + lamivudina, AZT + 3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleukina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de elavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, de 50 mg a 1000 mg de compuesto).

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de

fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg del compuesto) como si cada combinación de dosificaciones se hubiese enumerado específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg del compuesto) como si cada combinación de dosificaciones se hubiese enumerado específica e individualmente.

Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan condiciones y esquemas de síntesis química comúnmente conocidos útiles para sintetizar los compuestos divulgados (ver, por ejemplo, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013).

Los compuestos descritos en la presente pueden purificarse mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), la cromatografía preparativa en capa fina, la cromatografía en columna ultrarrápida y la cromatografía de intercambio iónico. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo las fases normal e inversa, así como las resinas iónicas. Lo más típico es que los compuestos divulgados se purifiquen mediante cromatografía en gel de sílice y/o alúmina. Ver, por ejemplo, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª ed., ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Nueva York 1969.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protection Groups in Organic Synthesis", 4ª ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora con referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en la presente y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los varios compuestos de este documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de tal manera que los sustituyentes deseados finalmente se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para proporcionar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los siguientes esquemas pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0° C a la temperatura de reflujo del solvente orgánico usado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definen anteriormente en referencia a la fórmula (I).

Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas a continuación y los ejemplos particulares que siguen.

Las realizaciones también están dirigidas a procesos y productos intermedios útiles para preparar los compuestos en cuestión o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Hay disponibles muchas referencias generales que proporcionan condiciones y esquemas de síntesis química comúnmente conocidos útiles para sintetizar los compuestos descritos (ver, por ejemplo, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013). Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 2-21, proporciona una revisión del intercambio de fluoruro de azufre (VI), que también puede ser útil en los esquemas sintéticos.

Los compuestos descritos en la presente pueden purificarse mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), la cromatografía preparativa en capa fina, la cromatografía en columna ultrarrápida y la cromatografía de intercambio iónico. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo las fases normal e inversa, así como las resinas iónicas. Lo más típico es que los compuestos divulgados se purifiquen mediante cromatografía en gel de sílice

y/o alúmina. Ver, por ejemplo, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª ed., ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

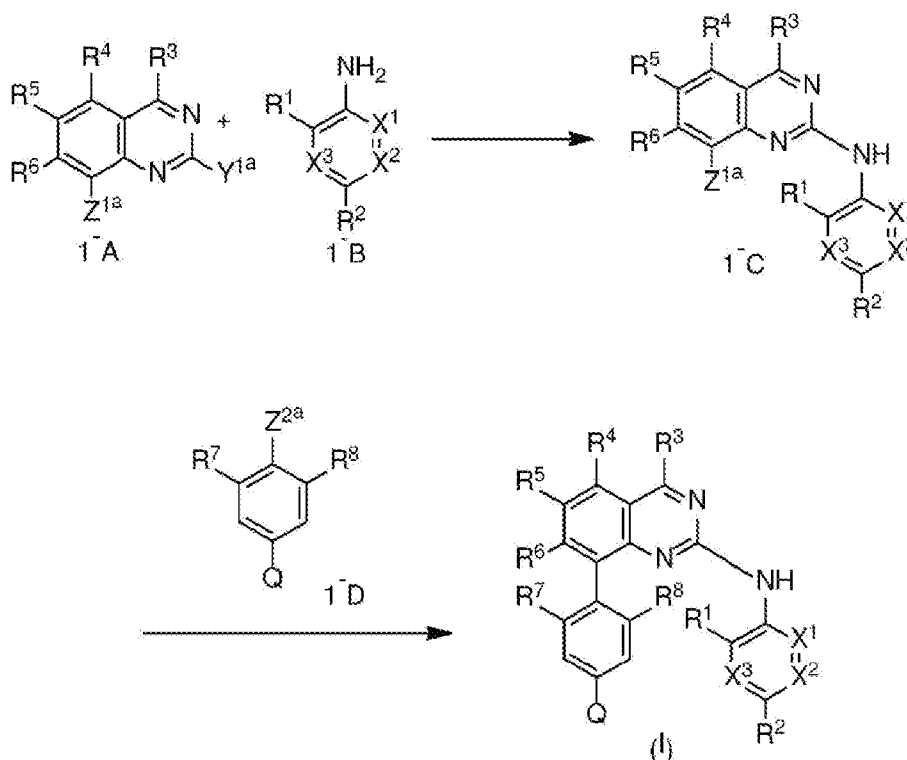
Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, como T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4ª ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Se describirán ahora las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones con referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en la presente y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los varios compuestos de la presente, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de tal manera que los sustituyentes deseados finalmente se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para proporcionar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los siguientes esquemas pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0° C a la temperatura de reflujo del solvente orgánico usado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se han definido anteriormente en referencia a la fórmula (I).

Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas a continuación y los ejemplos particulares que siguen.

El Esquema 1 muestra una síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 1

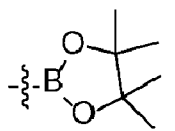


En el Esquema 1, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X¹, X², X³ y Q son como se definen en la presente. También en el Esquema 1, como se analiza a continuación, Y^{1a}, Z^{1a} y Z^{2a} son fracciones precursoras para formar los enlaces y fracciones apropiados en la fórmula (I). Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos. En los Esquemas 4 y 5 siguientes se analiza la síntesis de la fórmula 1-D.

En el Esquema 1, se produce una reacción de sustitución nucleófila entre la fórmula 1-A y 1-B para producir

un compuesto de fórmula 1-C. El grupo amino de fórmula 1-B reacciona con la fórmula 1-A para desplazar a Y^{1a} , que es un grupo saliente, como halógeno, triflato, mesilato y tosilato. En ciertos casos, Y^{1a} es halógeno, como yodo, bromo o cloro.

Continuando con la referencia al Esquema 1, se produce una reacción de acoplamiento entre la fórmula 1-C y 1-D para producir un compuesto de fórmula (I). En ciertos casos, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto de organoboro (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Suzuki). Con una reacción de acoplamiento de Suzuki, Z^{1a} en la fórmula 1-C puede ser un haluro, como yodo o bromo y Z^{2a} en la fórmula 1-D puede ser un ácido borónico o un éster de ácido borónico. En ciertos casos, Z^{2a} es

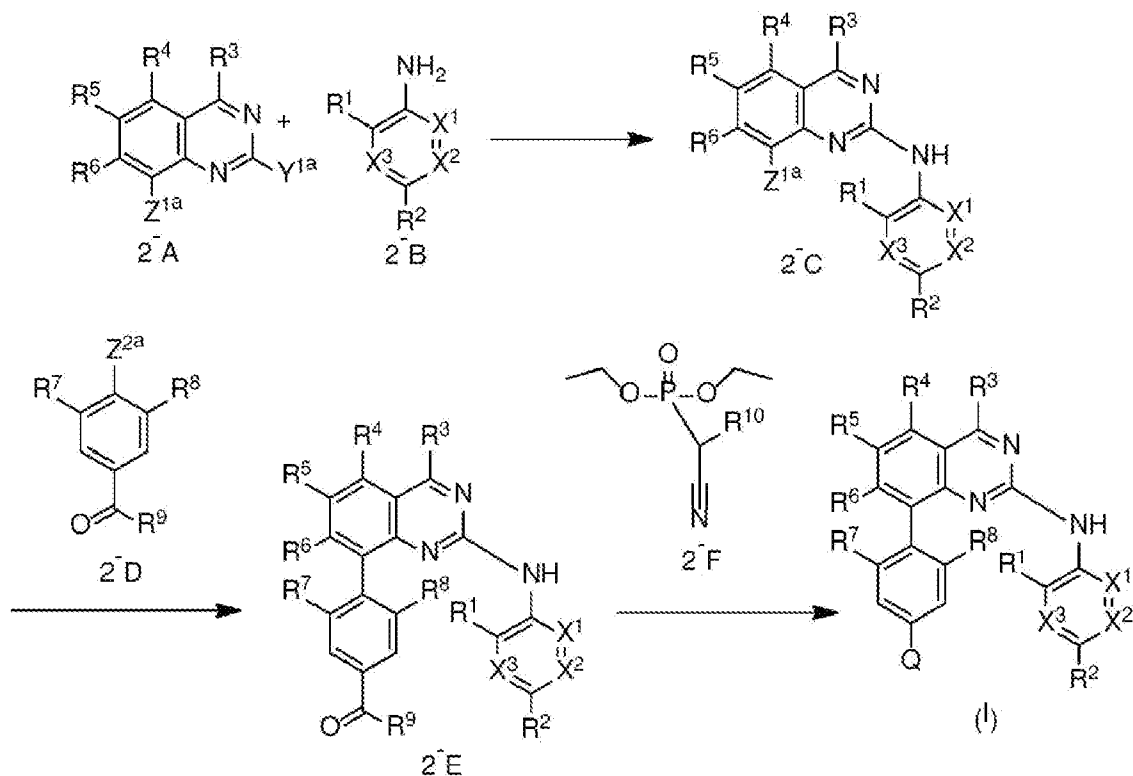


En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como dicloruro de paladio de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno o dicloruro de paladio de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno.

Continuando con la referencia al Esquema 1, como una reacción de acoplamiento alternativa entre la fórmula 1-Cy 1-D, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un compuesto de organoestaño y un haluro de arilo (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Stille) para producir un compuesto de fórmula (I). Con la reacción de Stille, Z^{1a} en la fórmula 1-C puede ser una fracción de organoestaño ($-\text{SnR}_4$, donde R es un grupo alquilo) y Z^{2a} en la fórmula 1-D puede ser un haluro, como yodo o bromo. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0).

El Esquema 2 es otra síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

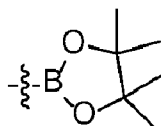
Esquema 2



En el Esquema 2, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X^1 , X^2 , X^3 y Q son como se definen en la presente. También en el Esquema 2, como se analiza a continuación, Y^{1a} , Z^{1a} y Z^{2a} son fracciones precursoras para formar los enlaces y fracciones apropiados en la fórmula (I). Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos.

En el Esquema 2, se produce una reacción de sustitución nucleófila entre la fórmula 2-A y 2-B para producir un compuesto de fórmula 2-C. El grupo amino de fórmula 2-B reacciona con la fórmula 2-A para desplazar a Y^{1a} , que es un grupo saliente, como halógeno, triflato, mesilato y tosilato. En ciertos casos, Y^{1a} es halógeno, como yodo, bromo o cloro.

Continuando con la referencia al Esquema 2, se produce una reacción de acoplamiento entre la fórmula 2-C y 2-D para producir la fórmula 2-E. En ciertos casos, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto de organoboro (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Suzuki). Con una reacción de acoplamiento de Suzuki, Z^{1a} en la fórmula 2-C puede ser un haluro, como yodo o bromo y Z^{2a} en la fórmula 2-D puede ser un ácido borónico o un éster de ácido borónico. En ciertos casos, Z^{2a} es



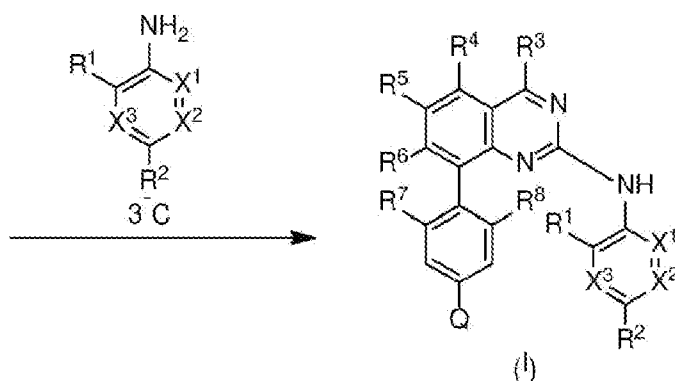
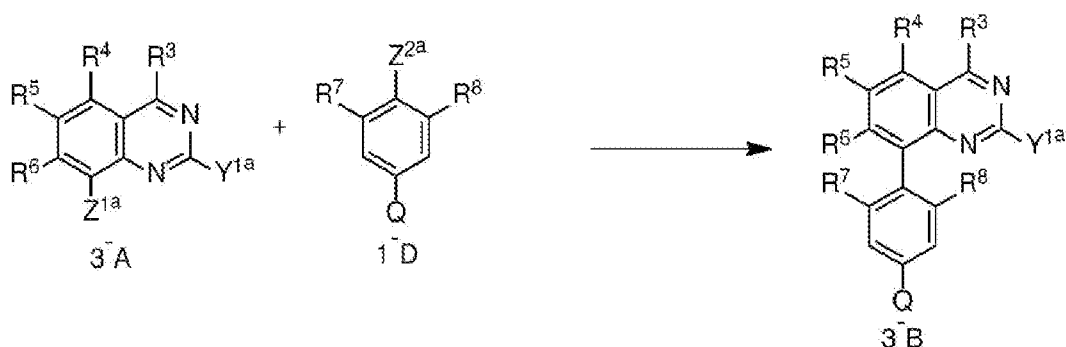
. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como dicloruro de paladio de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno o dicloruro de paladio de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno.

Continuando con la referencia al Esquema 2, como reacción de acoplamiento alternativa entre la fórmula 2-C y 2-D, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un compuesto de organoestaño y un haluro de arilo (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Stille) para producir un compuesto de fórmula (I). Con la reacción de Stille, Z^{1a} en la fórmula 2-C puede ser una fracción de organoestaño ($-\text{SnR}_4$, donde R es un grupo alquilo) y Z^{2a} en la fórmula 2-D puede ser un haluro, como yodo o bromo. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0).

Continuando con la referencia al Esquema 2, se produce una reacción de acoplamiento entre la fórmula 2-D y 2-E para producir un compuesto de fórmula (I). En ciertos casos, puede usarse una reacción de acoplamiento entre un carbanión de fosfonato estabilizado y un aldehído (por ejemplo, reacción de Horner-Wadsworth-Emmons).

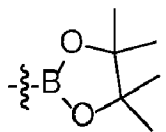
El Esquema 3 es otra síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 3



En el Esquema 3, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 y Q son como se definen en la presente. También en el Esquema 3, como se analiza a continuación, Y^{1a} , Z^{1a} y Z^{2a} son fracciones precursoras para formar los enlaces y fracciones apropiados en la fórmula (I). Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos. La síntesis de la fórmula 1-D se analiza a continuación en los Esquemas 4 y 5.

Con referencia al Esquema 3, se produce una reacción de acoplamiento entre la fórmula 3-A y 1-D para producir la fórmula 3-B. En ciertos casos, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto de organoboro (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Suzuki). Con una reacción de acoplamiento de Suzuki, Z^{1a} en la fórmula 3-A puede ser un haluro, como yodo o bromo y Z^{2a} en la fórmula 1-D puede ser un ácido borónico o un éster de ácido borónico. En ciertos casos, Z^{2a} es



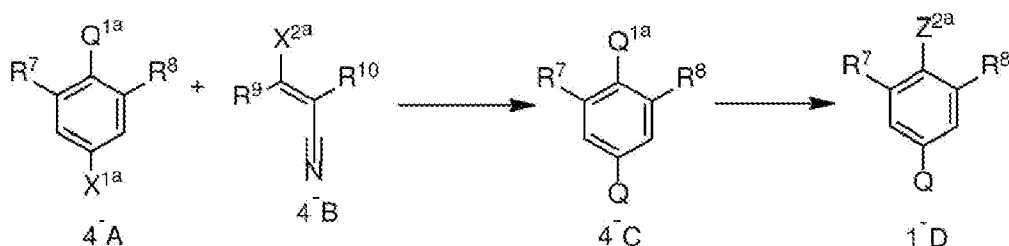
En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como dicloruro de paladio de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno o dicloruro de paladio de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno.

Continuando con la referencia al Esquema 3, como reacción de acoplamiento alternativa entre la fórmula 3-A y 1-D, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un compuesto de organoestaño y un haluro de arilo (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Stille) para producir un compuesto de fórmula (I). Con la reacción de Stille, Z^{1a} en la fórmula 1-C puede ser una fracción de organoestaño ($-\text{SnR}_4$, donde R es un grupo alquilo) y Z^{2a} en la fórmula 1-D puede ser un haluro, como yodo o bromo. En ciertos casos, el paso de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, como bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0).

Continuando con la referencia al Esquema 3, se produce una reacción de sustitución nucleófila entre la fórmula 3-B y 3-C para producir un compuesto de fórmula (I). El grupo amino de fórmula 3-C reacciona con la fórmula 3-B para desplazar a Y^{1a} , que es un grupo saliente, como halógeno, triflato, mesilato y tosilato. En ciertos casos, Y^{1a} es halógeno, como yodo, bromo o cloro.

El esquema 4 muestra una síntesis representativa de la fórmula 1-D. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 4

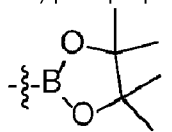


En el Esquema 4, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y Q son como se definen en la presente. También en el Esquema 4, como se analiza a continuación, Q^{1a} , X^{1a} y X^{2a} son fracciones precursoras para formar los enlaces y fracciones apropiados en la fórmula 1-D. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos.

En el Esquema 4, se produce una reacción de acoplamiento entre la fórmula 4-A y 4-B para producir la fórmula 4-C. En ciertos casos, puede usarse una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto de alqueno (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Heck). Con una reacción de acoplamiento de Heck, X^{1a} en la fórmula 4-A puede ser un haluro, como yodo o bromo y X^{2a} en la fórmula 4-B puede ser hidrógeno. La reacción de acoplamiento de Heck puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, como acetato de paladio (II) en combinación con tri(o-tolil)fosfina.

Continuando con la referencia al Esquema 4, Q^{1a} en la fórmula 4-A y 4-C es una fracción precursora de un ácido borónico o éster de ácido borónico en la fórmula 1-D, donde Z^{2a} es un ácido borónico o éster de ácido borónico. Se produce una reacción de borilación de fórmula 4-C para producir un compuesto de fórmula 1-D. En ciertos casos, puede usarse una reacción de acoplamiento cruzado de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) con

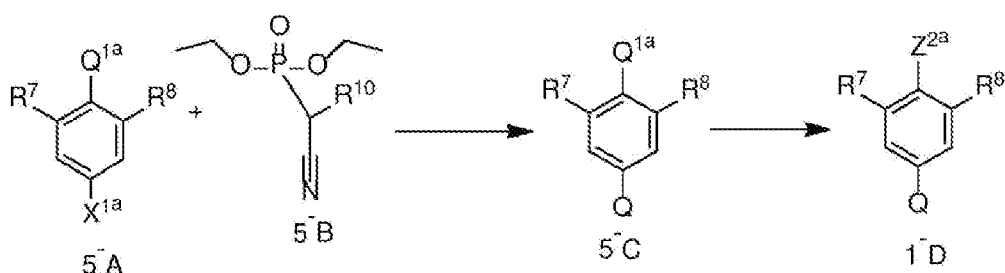
un haluro de arilo (por ejemplo, reacción de borilación de Miyaura). Con una reacción de borilación de Miyaura, Q^{1a} en la fórmula 4-C puede ser un haluro, como yodo o bromo. En ciertos casos, la fórmula 4-C puede reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) para proporcionar la fórmula 1-D, en la que Z^{2a} es



En ciertos casos, el paso de borilación incluye un catalizador de paladio, como acetato de paladio (II) en combinación con dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina. Pueden usarse otras reacciones de borilación.

El esquema 5 muestra otra síntesis representativa de la fórmula 1-D. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

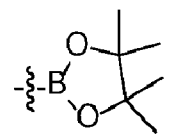
Esquema 5



En el Esquema 5, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y Q son como se definen en la presente. También en el Esquema 5, como se analiza a continuación, Q^{1a} y X^{1a} son fracciones precursoras para formar los enlaces y fracciones apropiados en la fórmula 1-D. Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos.

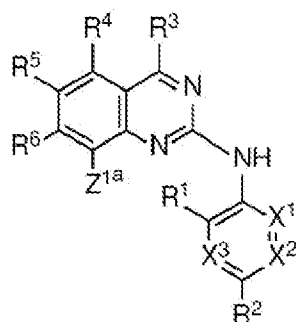
En el Esquema 5, se produce una reacción de acoplamiento entre la fórmula 5-A y 5-B para producir la fórmula 5-C. En ciertos casos, puede usarse una reacción de acoplamiento entre un carbanión de fosfonato estabilizado y un aldehído (por ejemplo, reacción de Horner-Wadsworth-Emmons). Con una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, X^{1a} en la fórmula 4-A puede ser un aldehído o una cetona (por ejemplo, X^{1a} es $-\text{CHO}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$).

Continuando con la referencia al Esquema 5, Q^{1a} en la fórmula 5-A y 5-C es una fracción precursora de un ácido borónico en la fórmula 1-D, en donde Z^{2a} es un ácido borónico. Se produce una reacción de borilación de fórmula 5-C para producir un compuesto de fórmula 1-D. En ciertos casos, puede usarse una reacción de acoplamiento cruzado de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) con un haluro de arilo (por ejemplo, reacción de borilación de Miyaura). Con una reacción de borilación de Miyaura, Q^{1a} en la fórmula 5-C puede ser un haluro, como yodo o bromo. En ciertos casos, la Fórmula 5-C puede reaccionar con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) para proporcionar la fórmula 1-D, en la que Z^{2a} es

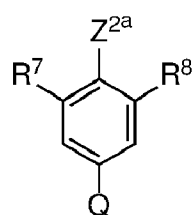


En ciertos casos, el paso de borilación incluye un catalizador de paladio, como acetato de paladio (II) en combinación con dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina. Pueden usarse otras reacciones de borilación.

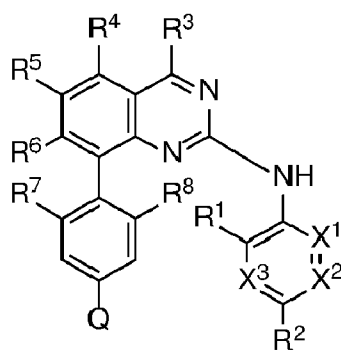
Por consiguiente, y como se describe con más detalle en la presente, la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la presente divulgación, el proceso implica: hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



(1-C) con un compuesto de fórmula:



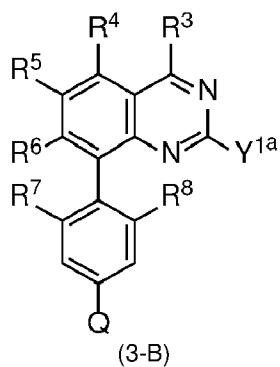
(1-D); produciendo de este modo un compuesto de fórmula



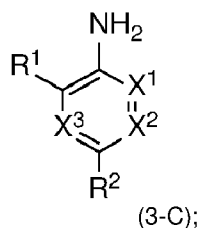
(I),

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X¹, X², X³, Z^{1a}, Z^{2a} y Q son como se definen en la presente.

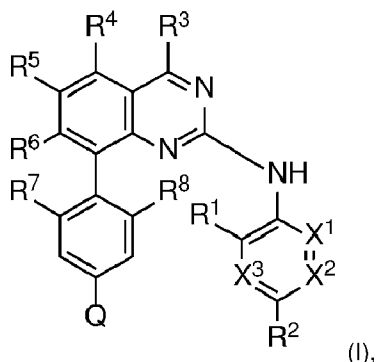
Por consiguiente, y como se describe con más detalle en la presente, la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la presente divulgación, el proceso implica: hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



produciendo de este modo un compuesto de fórmula



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X¹, X², X³, Y^{1a} y Q son como se definen en la presente.

En ciertos casos, los procesos anteriores implican además el paso de formar una sal de un compuesto de la presente divulgación. Las realizaciones están dirigidas a los otros procesos descritos en la presente; y al producto preparado mediante cualquiera de los procesos descritos en la presente.

Salvo que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones generalmente se realizan de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Ver, por ejemplo, Loudon, Organic Chemistry, 5ª edición, Nueva York: Oxford University Press, 2009; Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013.

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Abreviatura – Significado

Ac	- Acetilo
B ₂ pin ₂	- 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'- bi(1,3,2-dioxaborolano)
bs	- Singlete ancho
° C	- Grado Celsius
d	- Doblete
DCM	- Diclorometano
dd	- Doblete de dobletes
DIPEA	- <i>N,N</i> Diisopropiletilamina
DMF	- <i>N,N</i> - Dimetilformamida
DMSO	- Dimetilsulfóxido
dppf	- 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dtbpf	- 1,1'- Bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno
EC ₅₀	- Concentración efectiva media máxima
Equiv/eq	- Equivalentes
Et	- etilo
EtOH	- Etanol
g	- Gramos
HPLC	- Cromatografía líquida de alto rendimiento
hrs/h	- Horas
Hz	- Hercios
<i>J</i>	- Constante de acoplamiento
LCMS	- Cromatografía líquida-espectrometría de masas
M	- molar

m - Multiplete
 m/z - relación masa a carga
 M⁺ - Pico de masa
 Me - metilo
 5 mg - Miligramos
 MHz - megahercios
 min - Minuto
 ml - Mililitro
 mM - milimolar
 10 mm - milímetro
 mmol - milimol
 mol - Mol
 MS - espectrometría de masas
 MW - Microondas
 15 nM - Nanomolar
 NMP - *N*-Metil-2-pirrolidona
 NMR - Resonancia magnética nuclear
 P(oTol)₃ - Tri(*o*-tolil)fosfina
 P(*t*-Bu)₃ - Tri-*tert*-butilfosfina
 20 Pd₂(dba)₃ - Tris(dibencilidenacetona)paladio(0)
 q - cuarteto
 quant - Cuantitativo
 R_f - Factor de retención
 TA/ta/t.a. - Temperatura ambiente
 25 s - Singlete
 sat. - Saturado
 SPhos - Diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina
 t - triplete
 TFA - Ácido trifluoroacético
 30 TMS - Trimetilsililo
 Tr/tr - Tiempo de retención
 UV - Ultravioleta
 p. - Peso
 Xantphos - (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina)
 35 δ - Desplazamiento químico
 μl - Microlitro
 μM - Micromolar
 μmol - Micromol

40 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan esta divulgación de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario, la HPLC preparativa se realizó en un sistema Gilson HPLC, usando una columna semipreparativa C18 Phenomenex Gemini de 21,2 x 250 mm y 10 micras y un gradiente del 0-100% de acetonitrilo en fase móvil acuosa con un 0,1% de ácido trifluoroacético a un caudal de 20 ml/min.

45 Los nombres químicos de todos los compuestos preparados se generaron usando el software ChemBioDraw 12.0.

50 Aunque las estructuras en los ejemplos a continuación se representan como ciertos isómeros geométricos, puede indicarse un cierto isómero geométrico (por ejemplo, isómero E o Z) o una proporción de los isómeros E y Z en el título y/o descripción del ejemplo para representar los resultados del ejemplo.

Se usaron los siguientes métodos para la purificación y caracterización de ciertos compuestos descritos en los ejemplos siguientes.

55 LCMS método 1 - Columna Phenomenex Gemini-NX 3u C18 110Å, 100 x 2 mm de 3 micras, acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; 0 min-7,0 min 0-100% de ACN, caudal 0,5 ml/min.

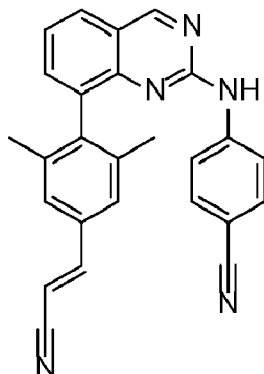
60 LCMS método 2 - Columna Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm de 5 micras; Acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, Agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-3,5 min 5-100% de ACN; caudal 2 ml/min.

LCMS método 3: Columna Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm; Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, Agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,8 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min 2% de ACN; caudal 1,8 ml/min.

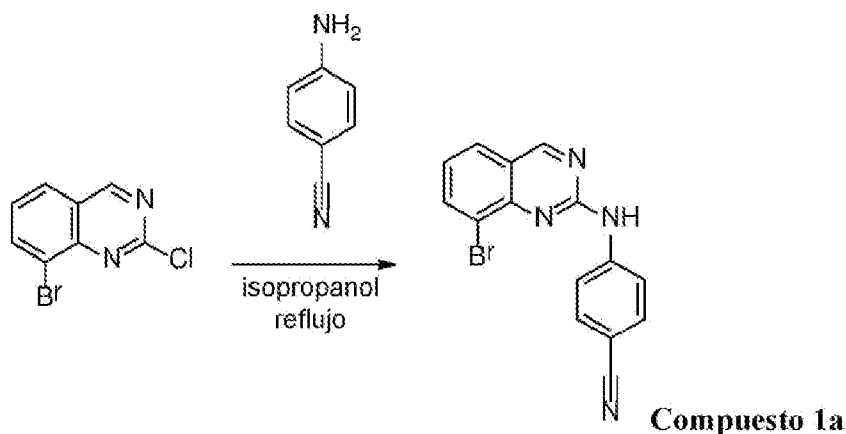
EJEMPLO 1

(E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo –

Compuesto 1

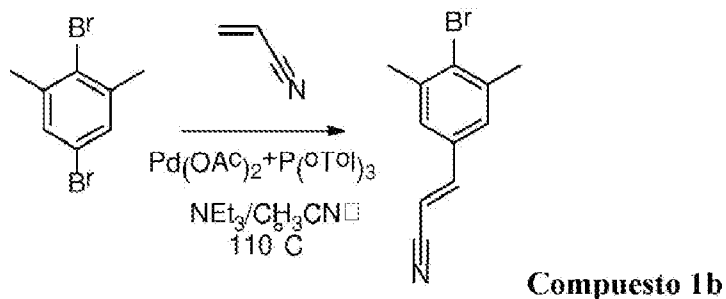


Paso 1: Síntesis de 4-((8-bromoquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 1a)



Se calentó a reflujo durante 15 horas una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolina (1,0 g, 4,10 mmol, Ark Pharm Inc, AK-27609) y 4-cianoanilina (533 mg, 4,52 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (15 ml). El producto sólido se filtró y se lavó dos veces con isopropanol frío (2 x 10 ml). El producto se secó al aire para proporcionar el compuesto del título **1a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.28 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H). HRMS: (ESI+) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Br}$ [M+H] $^+$ 325.00834, encontrado 325.00821. LCMS (m/z) 325.0 [M+H] $^+$, Tr = 4.69 min (LCMS método 1).

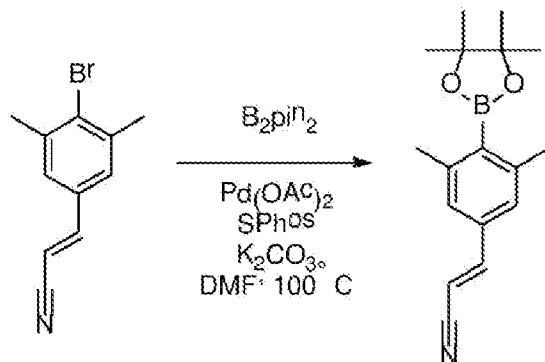
Paso 2: síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 1b)



A una solución de 2,5-dibromo-1,3-dimetilbenceno (2640 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc. - 018507) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se le añadió acetato de paladio (II) (112 mg, 0,5 mmol), acrilonitrilo (531 mg, 10 mmol), tri(o-tolil)fosfina (131 mg, 0,5 mmol) y tri etilamina (4 ml, 30 mmol), luego la mezcla se purgó con argón y se calentó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó y luego se volvió a disolver con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml). La capa de agua se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un

residuo bruto. Esto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-20% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el producto bruto que se trató en un baño sónico con hexano (10 ml) durante 10 minutos. El producto precipitó de la solución y se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con hexano frío para dar el compuesto **1b**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 6H). LCMS (m/z) sin señal de MS, Tr = 2.78 min (LCMS método 2).

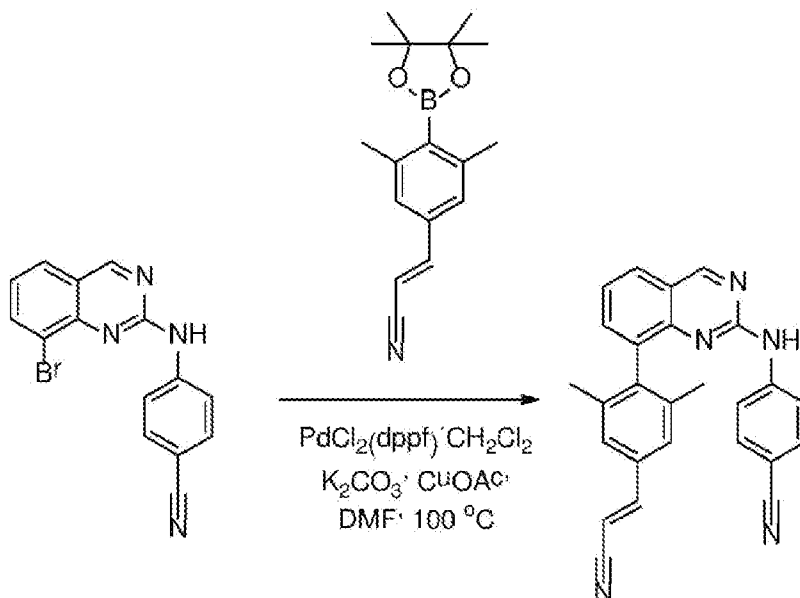
Paso 3: Síntesis de (E)-3-(3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilonitrilo (compuesto 1c)



Compuesto 1c

Se purgó con argón una mezcla del compuesto **1b** (391 mg, 1,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (630 mg, 2,48 mmol), carbonato de potasio (687 mg, 5 mmol), acetato de paladio (II) (19 mg, 0,08 mmol) y dicalohexilo (2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (SPhos, 85 mg, 0,21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml) y se calentó a 100° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la almohadilla del filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó y luego se volvió a disolver con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml). La capa de agua se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-20% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para producir el compuesto **1c**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.37 (s, 12H). LCMS (m/z) 284.3 [M+H], Tr = 2.85 min (LCMS método 2).

Paso 4: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 1)



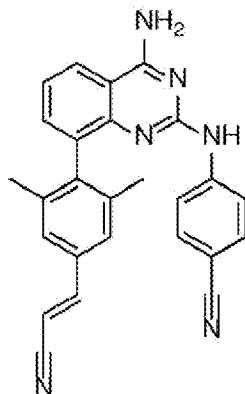
Compuesto 1

Se purgó con argón una mezcla de compuesto **1a** (50 mg, 0,15 mmol), compuesto **1c** (129 mg, 0,45 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio(II), complejo con diclorometano (100 mg, 0,12 mmol), carbonato de potasio (64 mg, 0,45 mmol) y acetato de cobre (I) (19 mg, 0,15 mmol) en *N,N*-dimetil formamida seca (5 ml) y se calentó a 100° C durante 15 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y la mezcla bruta se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-30% de acetato de etilo en *iso*-hexanos). Luego, el producto bruto se volvió a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini de 10 micras C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min,

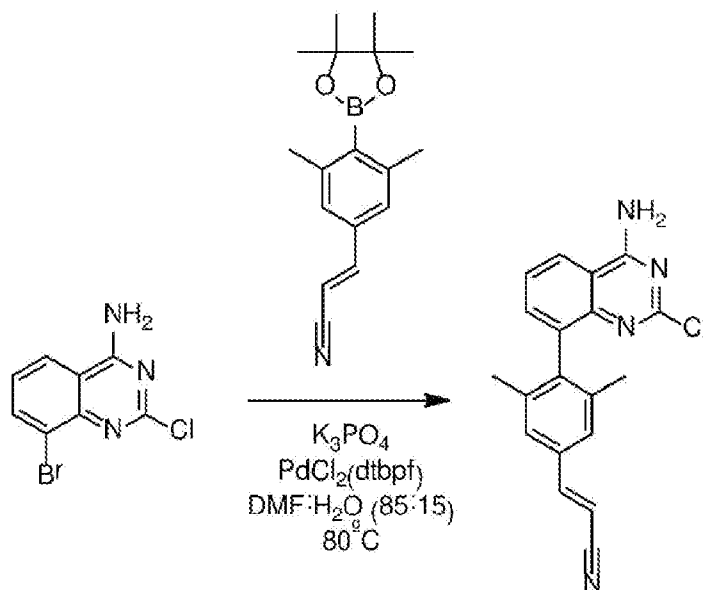
gradiente del 10-100% de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título 1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70-7.87 (m, 4H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]$ 402.17132, encontrado 402.17126. LCMS (m/z) 402.2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.91 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 2

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo- Compuesto 2



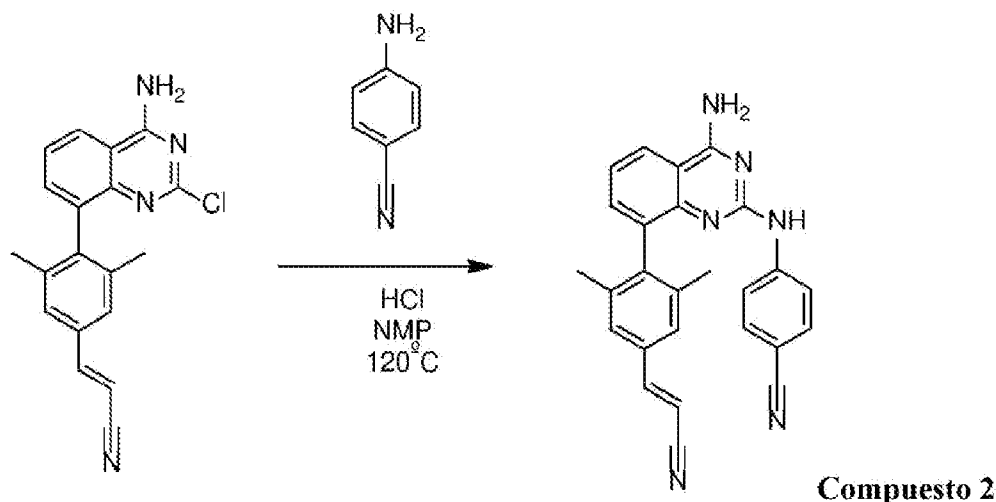
Paso 1: Síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 2a)



Compuesto 2a

Se disolvió una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (129 mg, 0,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702), compuesto 1c (184 mg, 0,65 mmol), fosfato de potasio tribásico (159 mg, 0,75 mmol) y dicloruro de paladio de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno (65 mg, 0,10 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida:agua (85:15, 40 ml) bajo argón. La reacción se calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 0,5 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con éter dietílico en un baño sónico. El producto sólido se filtró y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título 2a. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.38 (bs, 2H), 8.28 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.86 (s, 6H). LCMS (m/z) 335.2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 2.48 min (LCMS método 2).

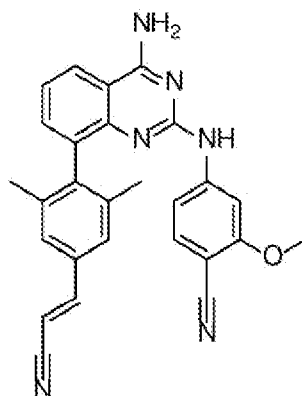
Paso 2: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 2)



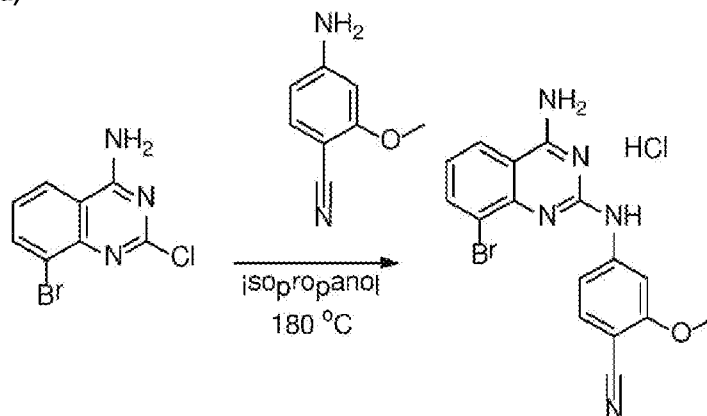
Se calentó a 120° C durante 2 horas una mezcla del compuesto 2a (100 mg, 0,30 mmol), 4-cianoanilina (46 mg, 0,388 mmol, Sigma-Aldrich) y solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 7 µl, 0,03 mmol) en N-metil-2-pirrolidona seca (2 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol). Después de 15 minutos, se añadió agua (5 ml) y el producto sólido se filtró y se lavó con agua. El residuo bruto se recogió en una mezcla de diclorometano y éter dietílico (1:1,5 ml) y luego se trató en un baño sónico durante 3 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó con éter dietílico (5 ml) para proporcionar el compuesto del título **2**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculada para C₂₆H₂₁N₆ [M+H] 417.1822, encontrado 417.1820. LCMS (*m/z*) 417.2 [M+H], Tr = 4.68 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 3

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo - Compuesto 3

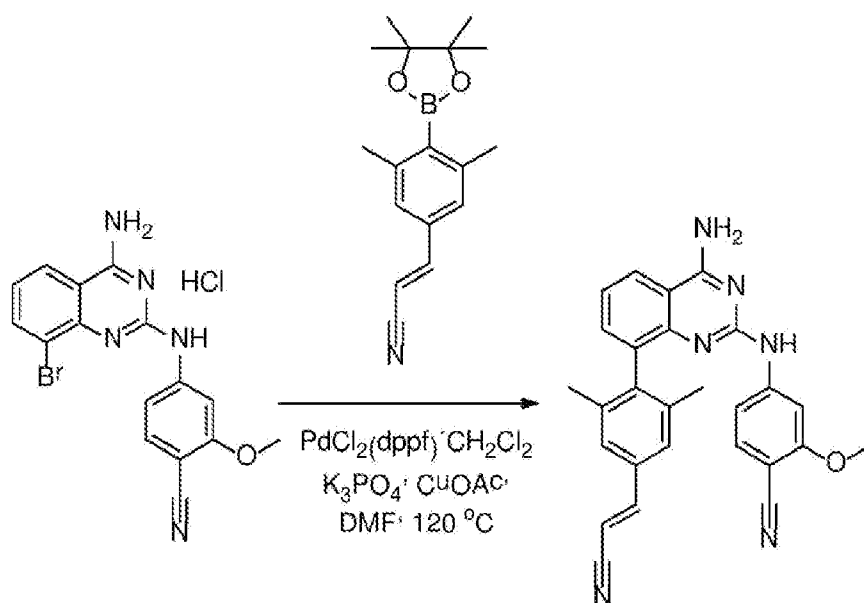


Paso 1: Síntesis de clorhidrato de 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo (Compuesto 3a)



Se calentó en microondas a 180° C durante 8 horas una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (259 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) y 4-amino-2-metoxibenzonitrilo (222 mg, 1,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-77827) en isopropanol (7 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó con isopropanol frío y luego con éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto **3a** como la sal de HCl. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.04 (m, 5H), 3.99 (s, 3H). LCMS (*m/z*) 370.3 [M+H], Tr = 2.43 min (LCMS método 2).

Paso 2: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitrilo (Compuesto 3)

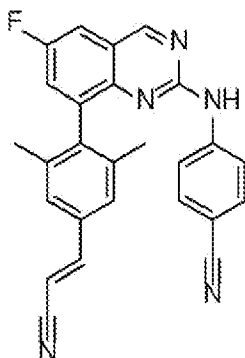


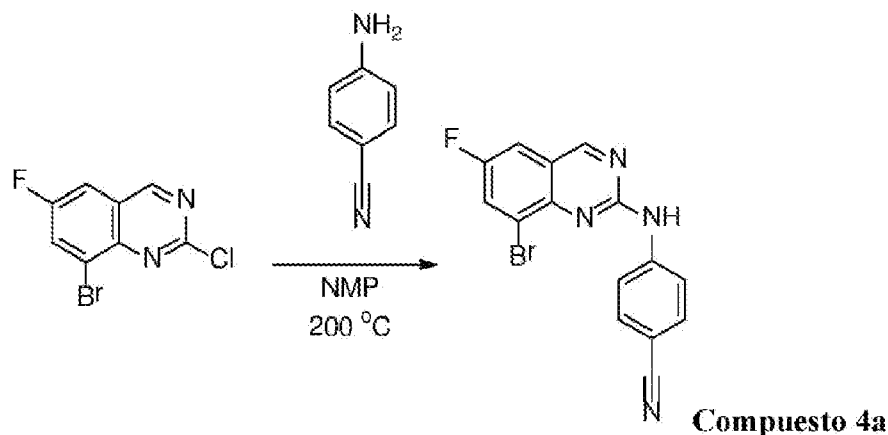
Compuesto 3

Se purgó con argón una mezcla del compuesto **3a** (50 mg, 0,14 mmol), compuesto **1c** (76 mg, 0,27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (33 mg, 0,04 mmol), fosfato tribásico de potasio (86 mg, 0,41 mmol) y acetato de cobre (I) (2 mg, 0,01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) y se calentó a 120° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se añadió 1 volumen equivalente de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 3 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y la mezcla bruta se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 5-50% de acetato de etilo en *iso*-hexanos). Luego, el producto se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa (5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **3**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (bs, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.42 (m, 5H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.26 - 6.95 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.93 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 447.4 [M+H], Tr = 2.39 min (LCMS método 2).

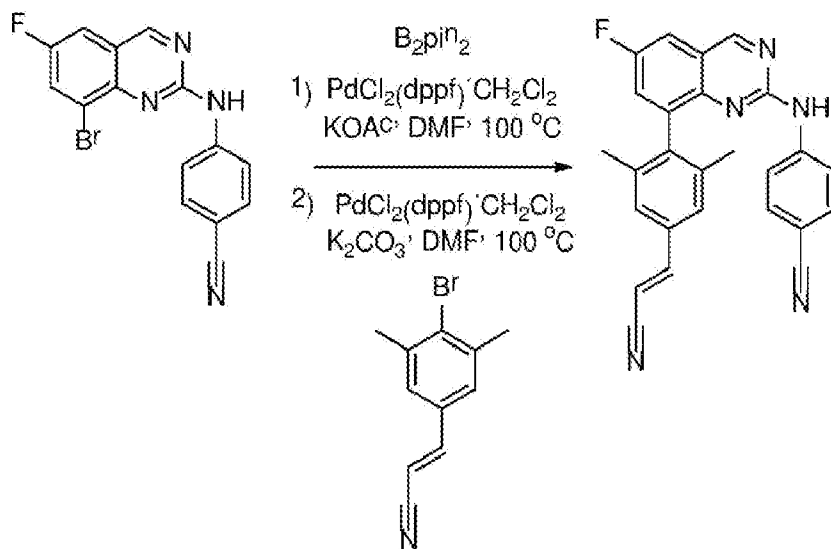
EJEMPLO 4

(E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 4

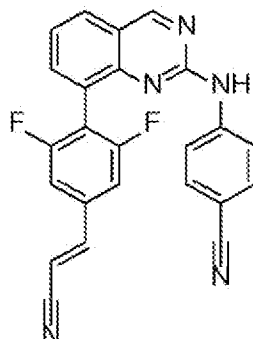
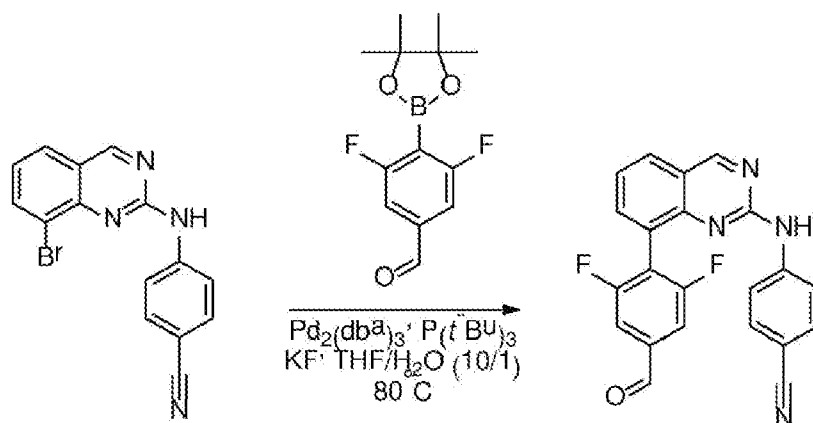


Paso 1: Síntesis de 4-((8-bromo-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 4a)

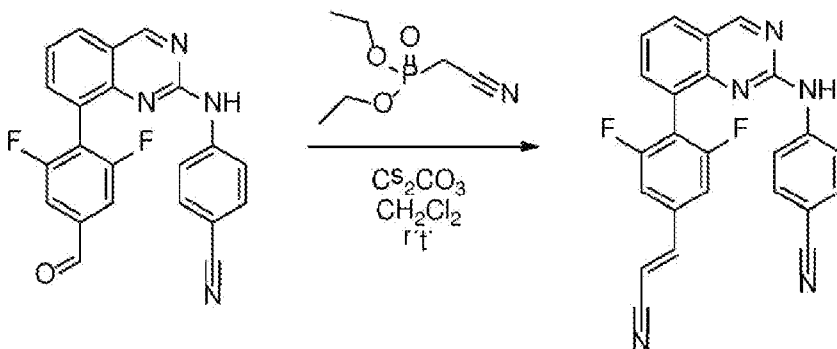
Se calentó en microondas a 200° C durante 5 horas una mezcla de 8-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolina (500 mg, 1,91 mmol, Ark Pharm Inc, AK-93358) y 4-aminobenzonitrilo (250 mg, 2,12 mmol, Sigma-Aldrich) en *N*-metilpirrolidona seca. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 5-50% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **4a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.26 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). LCMS (*m/z*) 343.0 [M+H], Tr = 4.72 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 4)

Se purgó con argón una mezcla del compuesto **4a** (50 mg, 0,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (40 mg, 0,16 mmol), acetato de potasio (60 mg, 0,61 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (50 mg, 0,061 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) y se calentó a 100° C durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de la reacción una mezcla del compuesto **1b** (33 mg, 0,14 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (50 mg, 0,061 mmol) y carbonato de potasio (90 mg, 0,65 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 5-50% de acetato de etilo en *iso*-hexanos). A continuación, el producto bruto se volvió a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini de 10 micras C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente del 10-100% de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **4**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 420.1 [M+H], Tr = 4.85 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 5**(E)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 5 (mezcla E/Z = 4/1)****Paso 1: Síntesis de 4-((8-(2,6-difluoro-4-formilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 5a)****Compuesto 5a**

Se purgó con argón una mezcla del compuesto 1a (40 mg, 0,12 mmol), 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (66 mg, 0,24 mmol, Sigma-Aldrich) y fluoruro de potasio (24 mg, 0,4 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (10:1, 10 ml) y se añadió tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (68 mg, 0,07 mmol) seguido de tri-terc-butilfosfina (36 μ l, 0,14 mmol). Esta mezcla se calentó a 80° C durante 4 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 20-80% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **5a**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H). LCMS (m/z) 387.1 [$M+H$], T_r = 4.67 min (LCMS método 1).

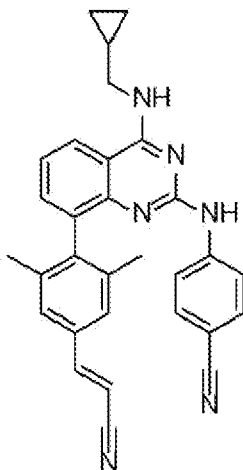
Paso 2: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 5) (mezcla E/Z = 4/1)**Compuesto 5**

Se añadió carbonato de cesio (1,5 g, 4,6 mmol) a una solución del compuesto 5a (70 mg, 0,18 mmol) y (cianometil)fosfonato de dietilo (32 μ l, 0,2 mmol) en diclorometano seco (25 ml) y el solvente se eliminó lentamente a

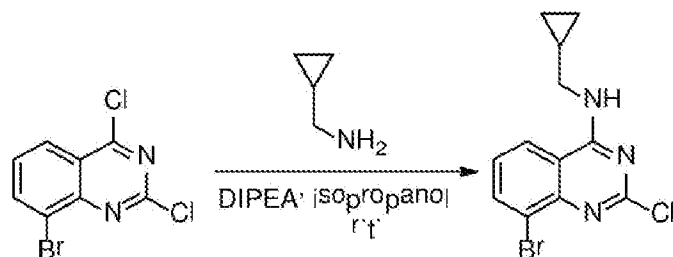
presión reducida a 30° C. La mezcla de la reacción resultante se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano al residuo y los sólidos se filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini de 10 micras C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente del 10-100% de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **5** como una mezcla de isómeros E/Z 4/1. ¹H NMR para el isómero E (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.0 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H). LCMS (m/z) 410.1 [M+H], Tr = 4.76 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 6

(E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 6

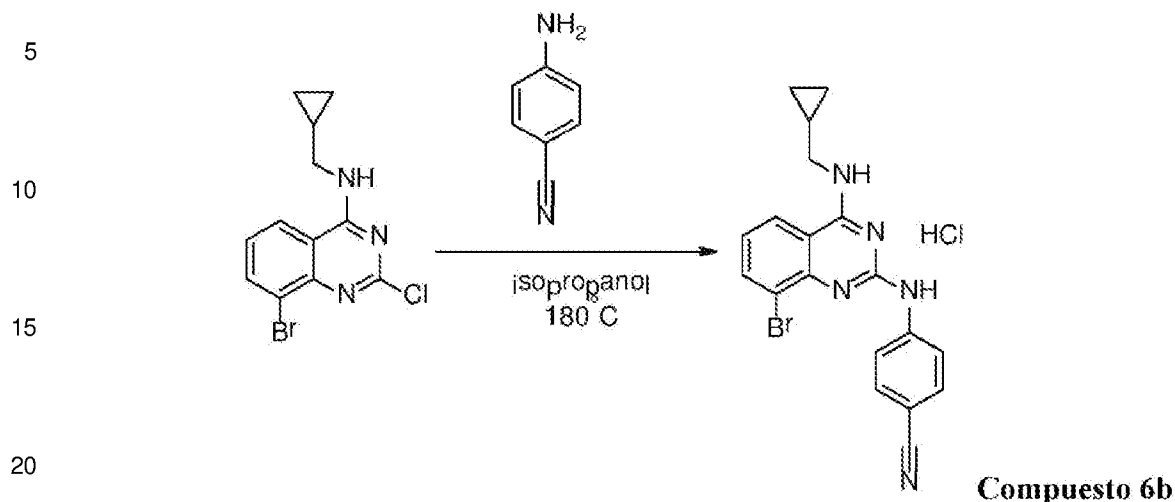


Paso 1: Síntesis de 8-bromo-2-cloro- N-(ciclopropilmetil)quinazolin-4-amina (Compuesto 6a)

**Compuesto 6a**

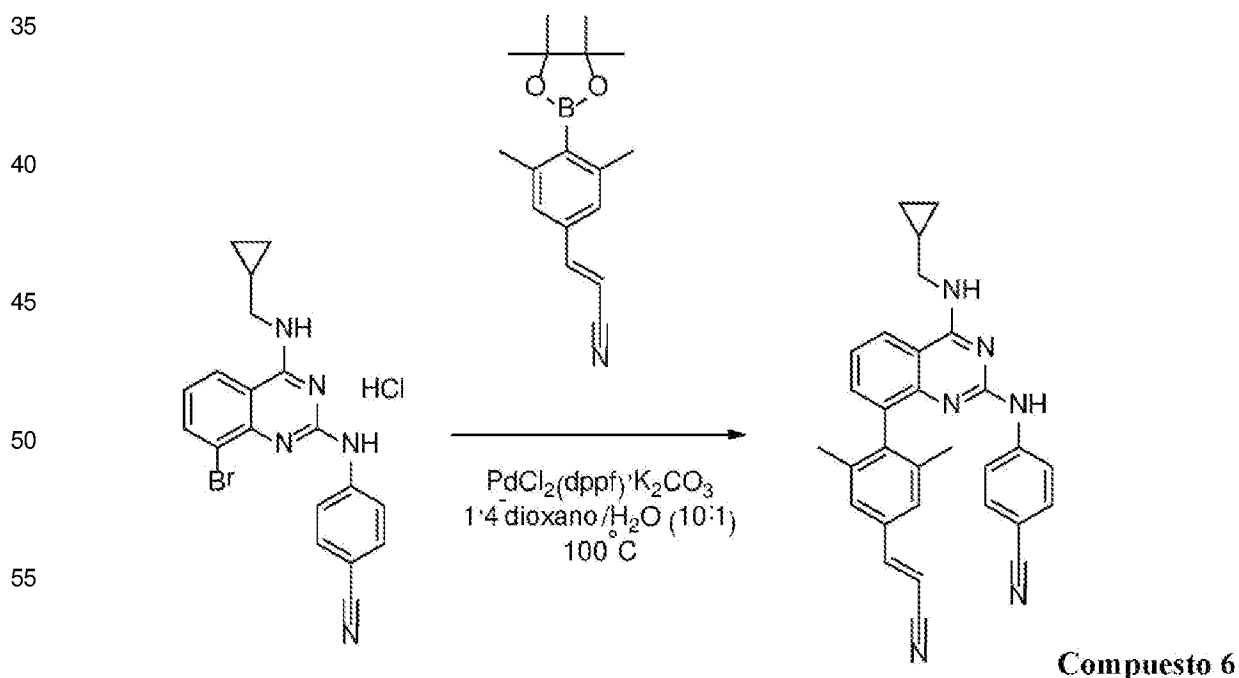
Se añadieron ciclopropilmetanamina (95 µl, 1,1 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,35 ml, 2 mmol) a una solución de 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (278 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) en isopropanol (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 5 ml) y pentano (3 x 5 ml) para dar el compuesto del título **6a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 1.23 - 1.11 (m, 1H), 0.52 - 0.45 (m, 2H), 0.34 - 0.28 (m, 2H). HRMS: (ESI+) calculada para C₁₂H₁₂N₃BrCl [M+H] 311.9898, encontrado 311.9898. LCMS (m/z) 312.0 [M+H], Tr 4.59 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de clorhidrato de 4-((8-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 6b)



25 Se calentó en microondas a 180° C durante 2 horas una mezcla del compuesto 6a (156 mg, 0,5 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (71 mg, 0,6 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó dos veces con isopropanol frío y luego tres veces con pentano para proporcionar el compuesto **6b** como la sal de HCl. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 1H), 0.54 - 0.48 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H). HRMS: (ESI+) calculada para C₁₉H₁₇N₅Br [M+H]⁺ 394.0662, encontrado 394.0661. LCMS (m/z) 394.0 [M+H]⁺, Tr 4.29 min (LCMS método 1).

Paso 3: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-((ciclopropilmetil)amino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 6)

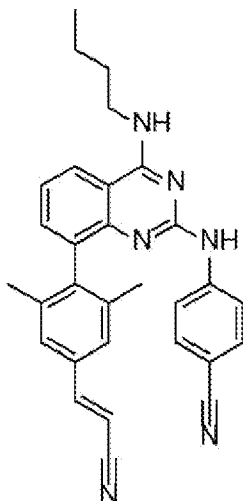


60 Se purgó con argón una mezcla de compuesto 6b (65 mg, 0,15 mmol), compuesto 1c (64 mg, 0,23 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (37 mg, 0,05 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol) en la mezcla de 1,4-dioxano y agua (10:1, 5 ml) y se calentó a 100° C durante 1 hora. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 20-40% de acetato de etilo en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **6**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.46

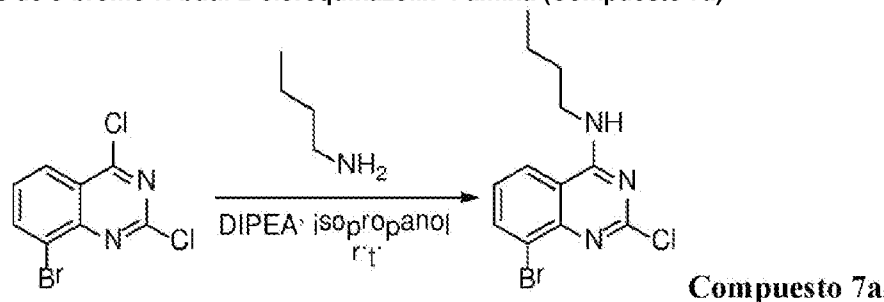
(dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 0.53 - 0.47 (m, 2H), 0.35 - 0.30 (m, 2H). HRMS: (ESI+) calculada para $C_{30}H_{27}N_6$ [M+H] 471.2292, encontrado 471.2292. LCMS (m/z) 471.2 [M+H], Tr 4.05 min (LCMS método 1).

5 EJEMPLO 7

(E)-4-(((4-(butilamino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 7

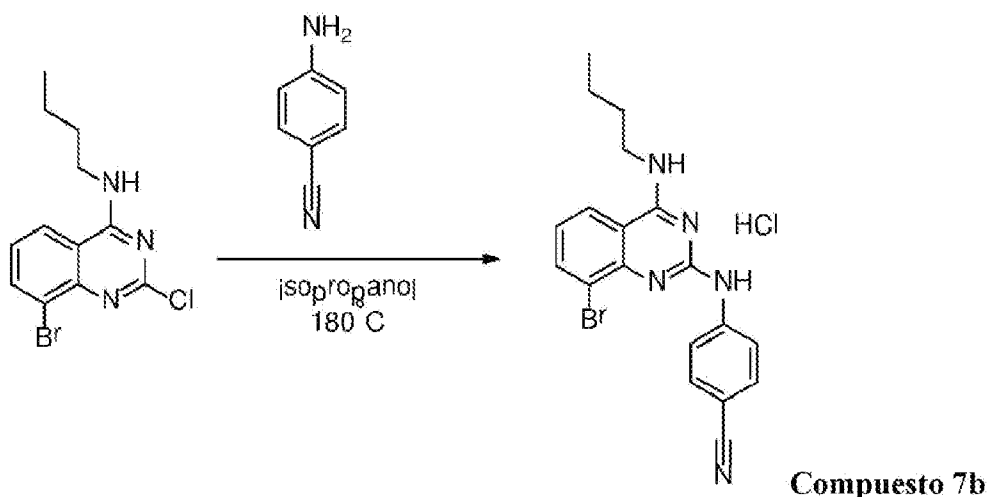


Paso 1: Síntesis de 8-bromo-N-butil-2-cloroquinazolin-4-amina (Compuesto 7a)



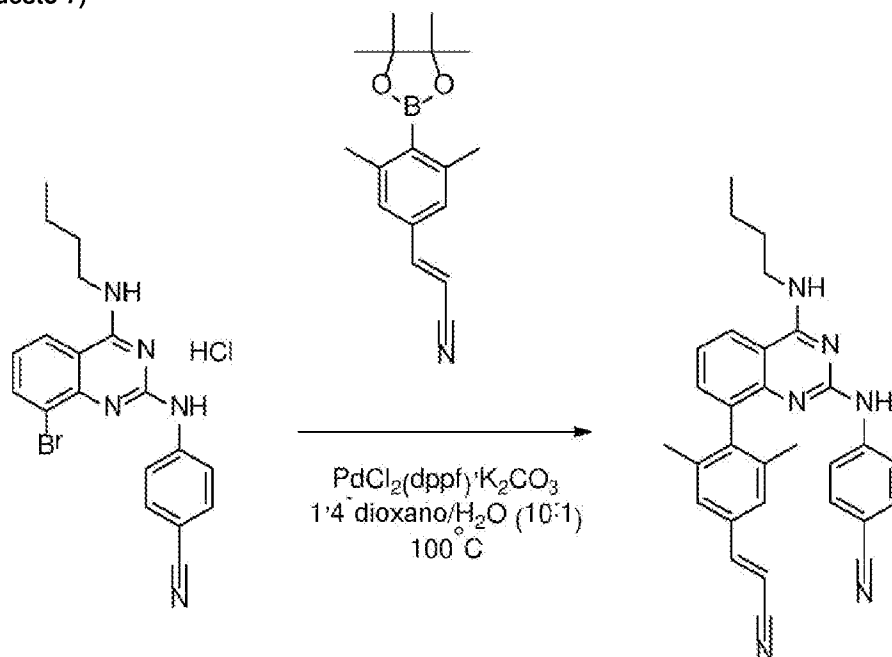
Se añadieron n-butilamina (109 μ l, 1,1 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0,35 ml, 2 mmol) a una solución de 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (278 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) en isopropanol (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 5 ml) y pentano (3 x 5 ml) para dar el compuesto del título **7a**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). HRMS: (ESI+) calculada para $C_{12}H_{14}N_3\text{BrCl}$ [M+H] 314.0054, encontrado 314.0055. LCMS (m/z) 314.0 [M+H], Tr 4.76 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de clorhidrato de 4-((8-bromo-4-(butilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 7b)



Se calentó en microondas a 180° C durante 2 horas una mezcla del compuesto 7a (157 mg, 0,5 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (71 mg, 0,6 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó dos veces con isopropanol frío y luego tres veces con pentano para proporcionar el compuesto **7b** como la sal de HCl. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.21 - 7.79 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). HRMS: (ESI+) calculada para C₁₉H₁₉N₅Br [M+H]⁺ 396.0818, encontrado 396.0816. LCMS (m/z) 396.1 [M+H]⁺, Tr 4.34 min (LCMS método 1).

Paso 3: Síntesis de (E)-4-((4-(butilamino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 7)

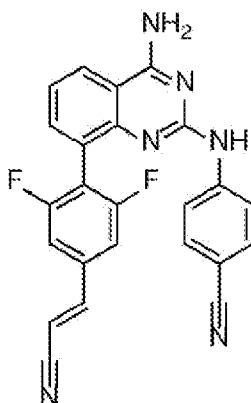


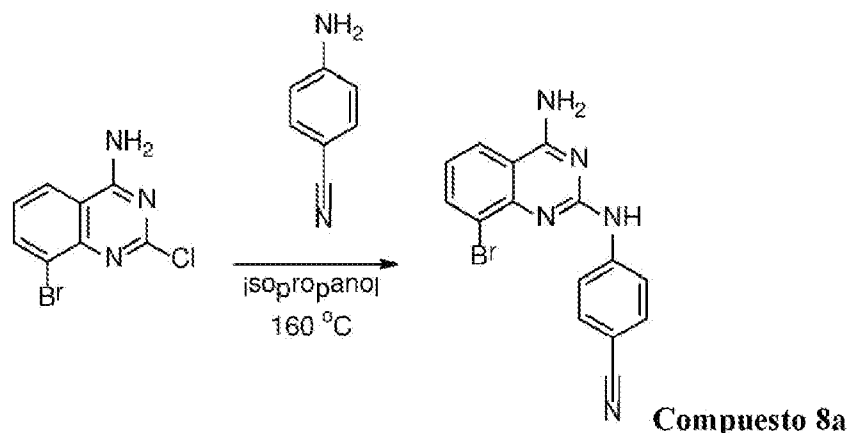
Compuesto 7

Se purgó con argón una mezcla de compuesto 7b (65 mg, 0,15 mmol), compuesto 1c (64 mg, 0,23 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (37 mg, 0,05 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol) en la mezcla de 1,4-dioxano y agua (10:1, 5 ml) y se calentó a 100° C durante 1 hora. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 20-40% de acetato de etilo en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **7**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS-ESI⁺ m/z (%): 473 (100, M+H⁺), 495 (20, M+Na⁺); HRMS: (ESI+) calculada para C₃₀H₂₉N₆ [M+H]⁺ 473.2448, encontrado 473.2448. LCMS (m/z) 473.3 [M+H]⁺, Tr 4.14 min (LCMS método 1).

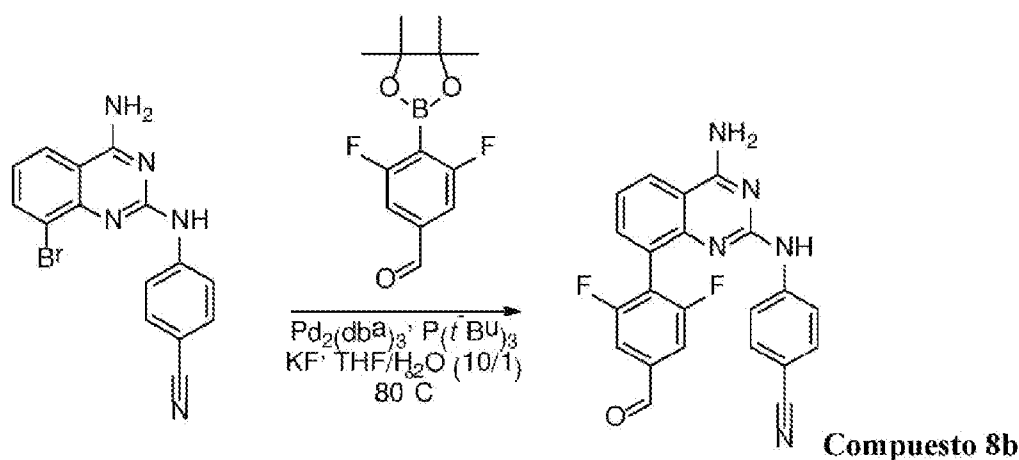
EJEMPLO 8

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 8 (mezcla E/Z = 3/2)



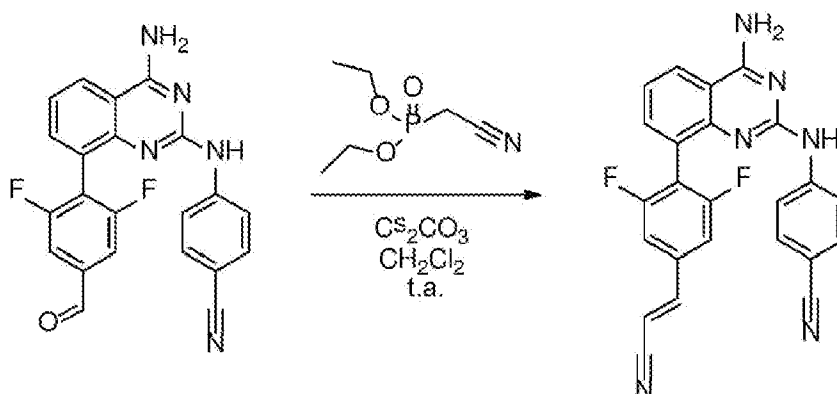
Paso 1: Síntesis de 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 8a)

Se calentó en microondas a 160^o C durante 3 horas una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (259 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) y 4-aminobenzonitrilo (130 mg, 1,1 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó con isopropanol frío y luego con éter dietílico para proporcionar el compuesto **2a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H). HRMS: (ESI⁺) calculada para C₁₅H₁₁N₅Br [M+H]⁺ 340.0192, encontrado 340.0192. LCMS (m/z) 340.0 [M+H]⁺, Tr = 4.06 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de 4-((4-amino-8-(2,6-difluoro-4-formilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 8b)

Se purgó con argón una mezcla del compuesto 8a (120 mg, 0,36 mmol), 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (285 mg, 1,06 mmol, Sigma-Aldrich) y fluoruro de potasio (102 mg, 1,76 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (10:1, 30 ml) y se añadió tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (195 mg, 0,213 mmol) seguido de tri-*tert*-butilfosfina (103 µl, 0,43 mmol). La mezcla se calentó a 80^o C durante 4 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 20-80% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **8b**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.87-7.73 (m, 6H), 7.44-7.34 (m, 3H). LCMS (m/z) 401.9 [M+H]⁺, Tr = 4.28 min (LCMS método 1).

Paso 3: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 8) (mezcla E/ Z = 3/2)

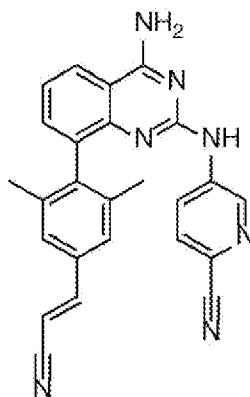


Compuesto 8

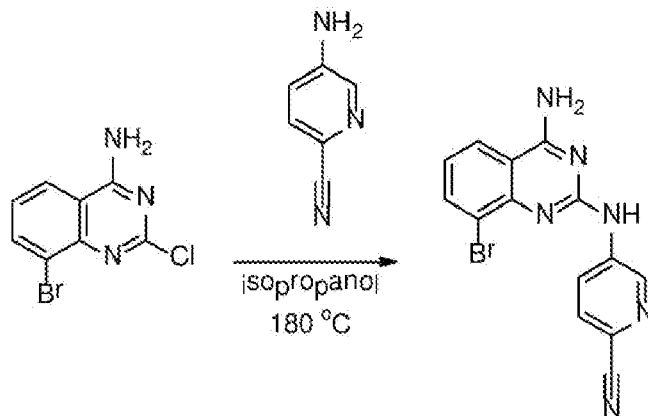
Se añadió carbonato de cesio (2,5 g, 7,69 mmol) a una solución del compuesto 8b (74 mg, 0,18 mmol) y (cianometil)fosfonato de dietilo (30 μ l, 0,18 mmol) en diclorometano seco (25 ml) y el solvente se eliminó lentamente a presión reducida a 30° C. La mezcla de la reacción resultante se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano al residuo y los sólidos se filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini de 10 micras C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente del 10-100% de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **8** como una mezcla de isómeros E/Z 3/2. ^1H NMR para el isómero E (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.3, 2H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.77 (d, J = 16.7 Hz, 1H). LCMS (m/z) 424.9 [M+H], Tr = 3.46 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 9

(E)-5-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)picolinonitrilo - Compuesto 9



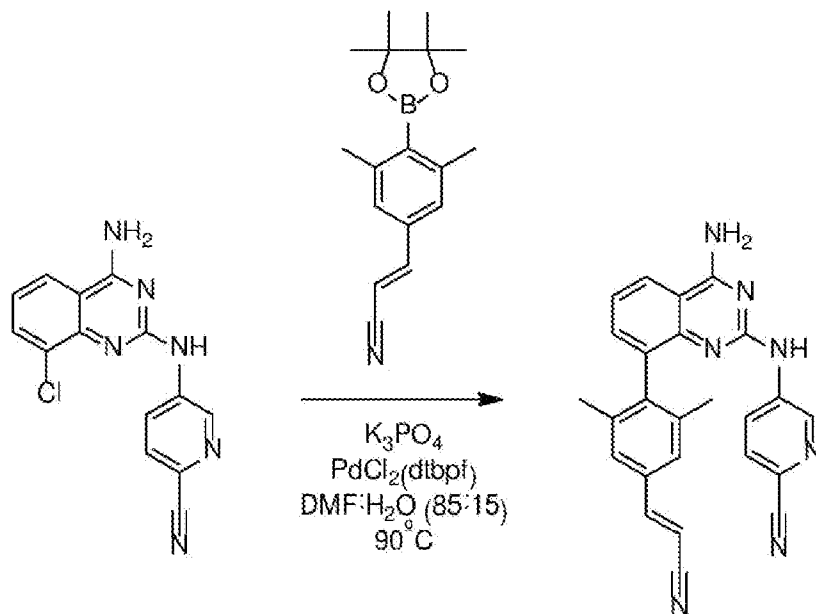
Paso 1: Síntesis de 5-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)picolinonitrilo (compuesto 9a)



Compuesto 9a

Se calentó bajo argón en microondas a 180° C durante 8 horas una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (500 mg, 1,9 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) y 5-aminopicolinonitrilo (253 mg, 2,1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-26123) en isopropanol (10 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se filtró y se lavó con isopropanol frío y luego con éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto **9a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.85 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 2H). LCMS (*m/z*) 343.2 [M+H], Tr = 2.31 min (LCMS método 2).

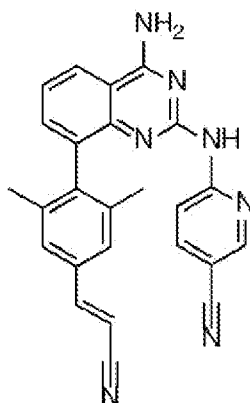
Paso 2: Síntesis de (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)picolinonitrilo (compuesto 9)

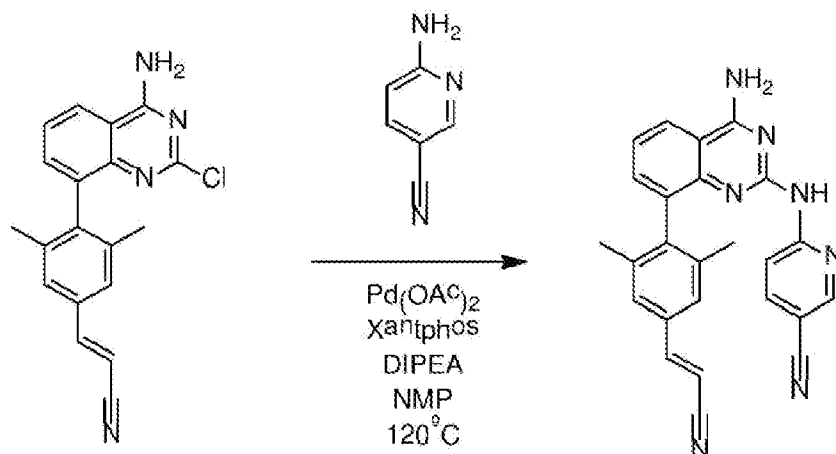


Se disolvieron el compuesto **9a** (150 mg, 0,44 mmol), el compuesto **1c** (498 mg, 1,76 mmol), fosfato de potasio tribásico (560 mg, 2,64 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (57 mg, 0,09 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida:agua (85:15, 25 ml) bajo argón. La reacción se calentó a 90° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-40% de acetato de etilo y metanol (4/1) en *iso*-hexanos). Se eliminaron los solventes a presión reducida y el residuo sólido se trató con la mezcla de hexano/éter dietílico (5:1) en el baño sónico durante 5 minutos, se filtró y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título **9**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.90 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418.3 [M+H], Tr = 2.47 min (LCMS método 2).

EJEMPLO 10

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 10

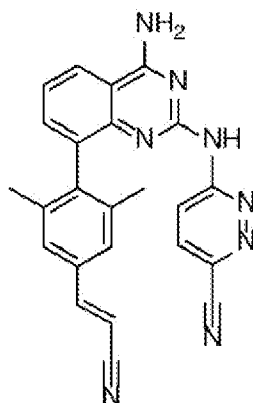


Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 10)**Compuesto 10**

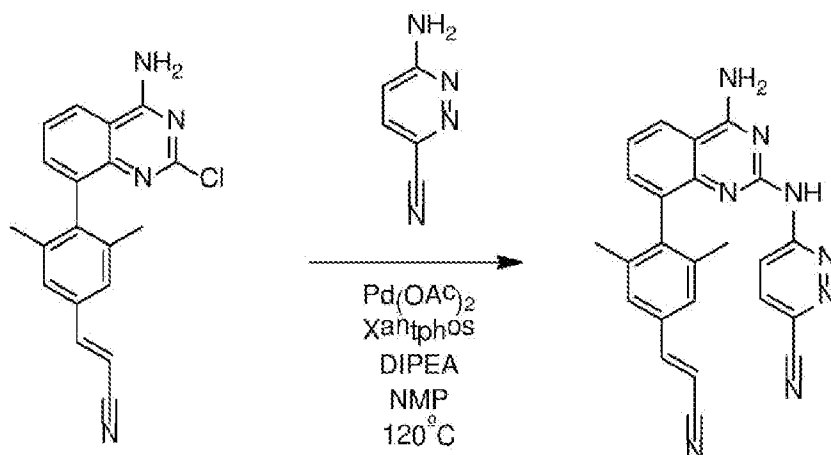
Se combinaron bajo argón el Compuesto 2a (820 mg, 2,45 mmol), 6-aminonitrilo (875 mg, 7,35 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), N,N-diisopropiletilamina (2,53 g, 19,6 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (142 mg, 0,25 mmol) y acetato de paladio (II) (55 mg, 0,25 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (40 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 0,05 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los compuestos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se trató con una mezcla de éter dietílico/diclorometano (1:1) en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **10**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.90 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418.3 [M+H], Tr = 1.82 min (LCMS método 2).

EJEMPLO 11

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)piridazina-3-carbonitrilo - Compuesto 11



Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)piridazina-3-carbonitrilo (compuesto 11)

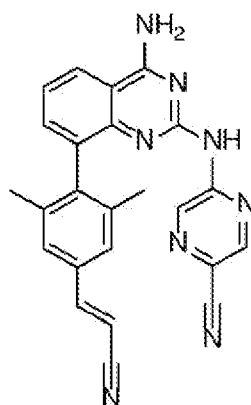


Compuesto 11

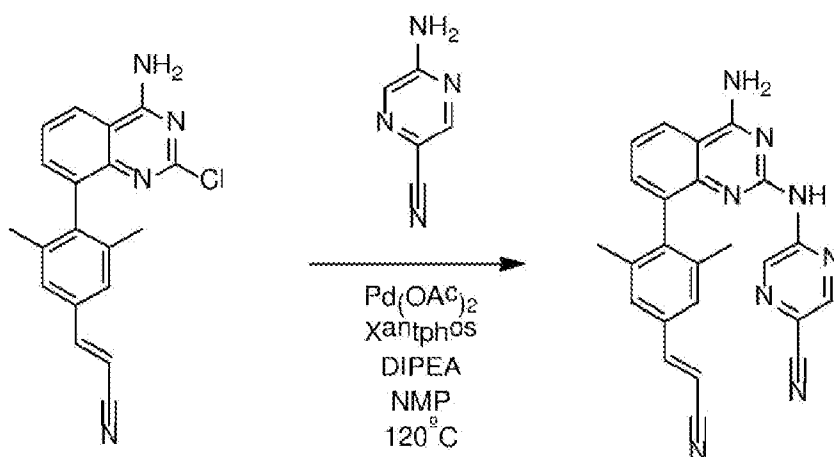
Se combinaron bajo argón en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) el Compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-aminopiridazina-3-carbonitrilo (22 mg, 0,18 mmol, Matrix Scientific, 112287), N,N-diisopropiletilamina (62 mg, 0,47 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (3 mg, 0,006 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,006 mmol). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de fase inversa HPLC (0-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal TFA del compuesto 11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (bs, 1H), 8.09 (bs, 1H), 7.78 - 7.39 (m, 6H), 6.54 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 419.3 [M+H], Tr = 2.03 min (LCMS método 2).

EJEMPLO 12

(E)-5-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo - Compuesto 12



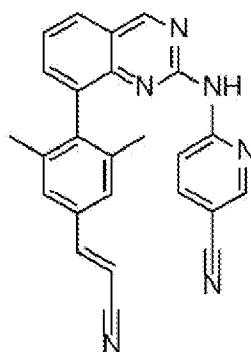
Síntesis de (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo (compuesto 12)

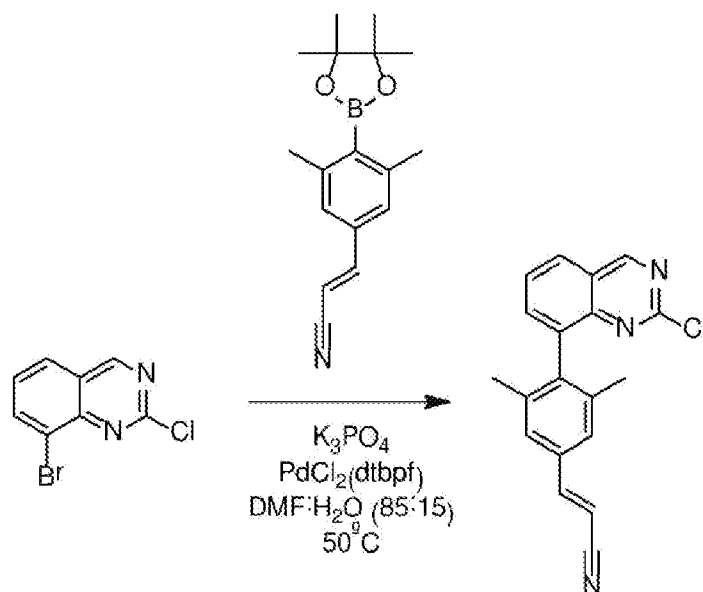


Se combinaron bajo argón en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) el Compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (22 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-21935), N,N-diisopropiletilamina (62 mg, 0,47 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (3 mg, 0,006 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,006 mmol). La reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 3 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **12**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (bs, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.85 - 7.28 (m, 6H), 6.59 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). LCMS (m/z) 419.3 $[\text{M}+\text{H}]$, $\text{Tr} = 1.89$ min (LCMS método 2).

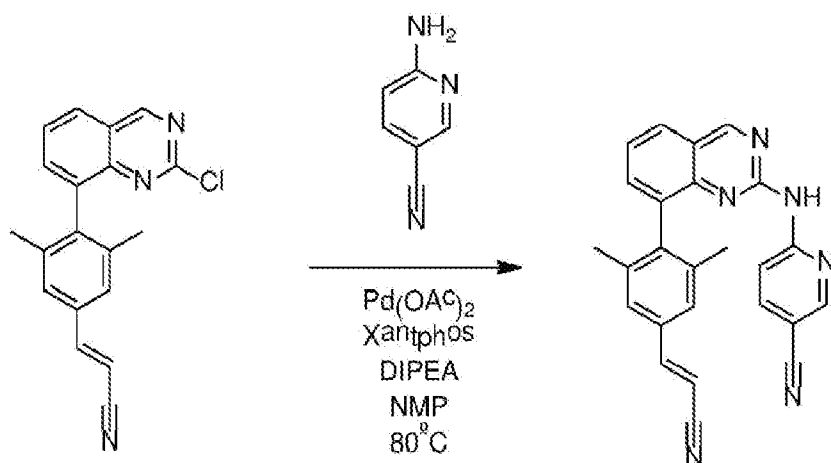
EJEMPLO 13

(E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 13



Paso 1: Síntesis de (E)-3-(4-(2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 13a)**Compuesto 13a**

Se disolvió una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolina (500 mg, 2,05 mmol, Ark Pharm Inc, AK-27609), compuesto 1c (776 mg, 2,67 mmol), fosfato de potasio tribásico (633 mg, 3,08 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (134 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida:agua (85:15, 10 ml) bajo argón. La reacción se calentó a 50° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 0,5 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con una mezcla adicional de hexano/acetato de etilo (1/1). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con éter dietílico en un baño sónico. El producto sólido se filtró y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **13a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.50 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.85 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 320.1 [M+H], Tr = 1.40 min (LCMS método 3).

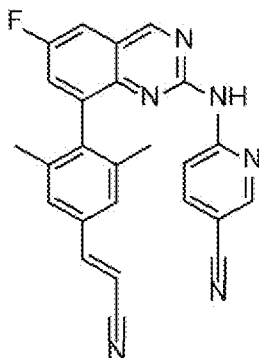
Paso 2: Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 13)**Compuesto 13**

Se combinaron bajo argón el compuesto 13a (508 mg, 1,60 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (567 mg, 4,77 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (1,64 g, 12,71 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (93 mg, 0,16 mmol) y acetato de paladio (II) (36 mg, 0,16 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (10 ml). La reacción se calentó a 80° C en un recipiente sellado durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se añadieron 0,5 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con una mezcla adicional de hexano/acetato de etilo (1/1). Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se trató con éter dietílico en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con

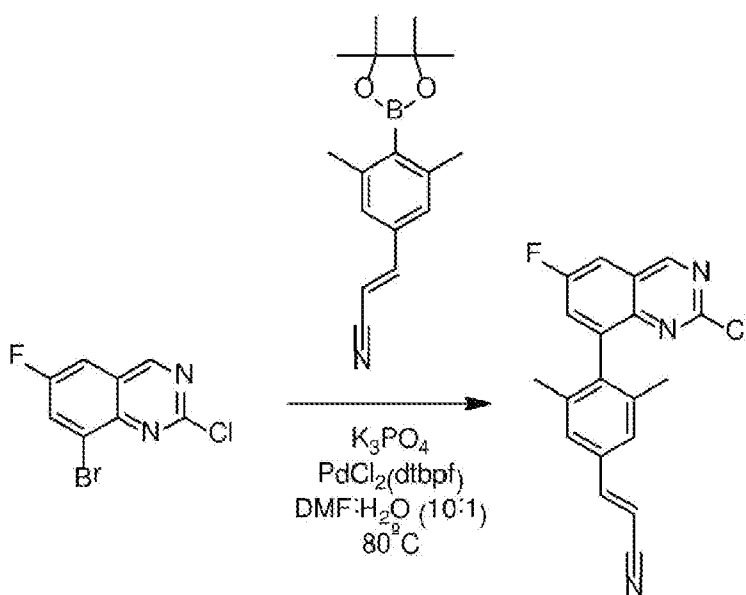
hexano para proporcionar el compuesto del título **13**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.85 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 6.56 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.89 (s, 6H). LCMS (m/z) 403.2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 1.48 min (LCMS método 3).

EJEMPLO 14

(E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 14



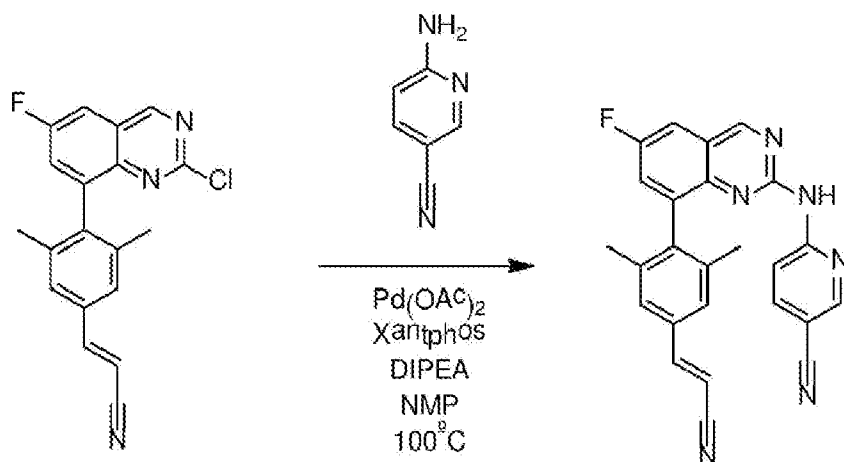
Paso 1: (E)-3-(4-(2-cloro-6-fluoroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 14a)



Compuesto 14a

Se calentó bajo argón a 80° C durante 30 minutos una mezcla del compuesto 1c (100 mg, 0,35 mmol), 8-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolina (100 mg, 0,38 mmol, Ark Pharm Inc, AK-93358), dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (50 mg, 0,08 mmol) y monohidrato tribásico de fosfato de potasio (200 mg, 0,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de la reacción se evaporó hasta la sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Esto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-100% de acetato de etilo en isohexanos) para proporcionar el compuesto **14a**. LCMS (m/z) 337.9 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.52 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de (E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 14)

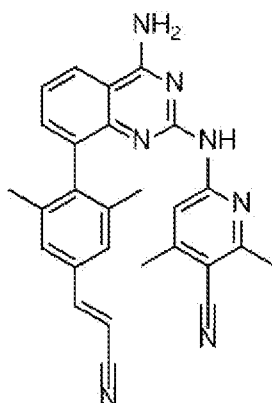


Compuesto 14

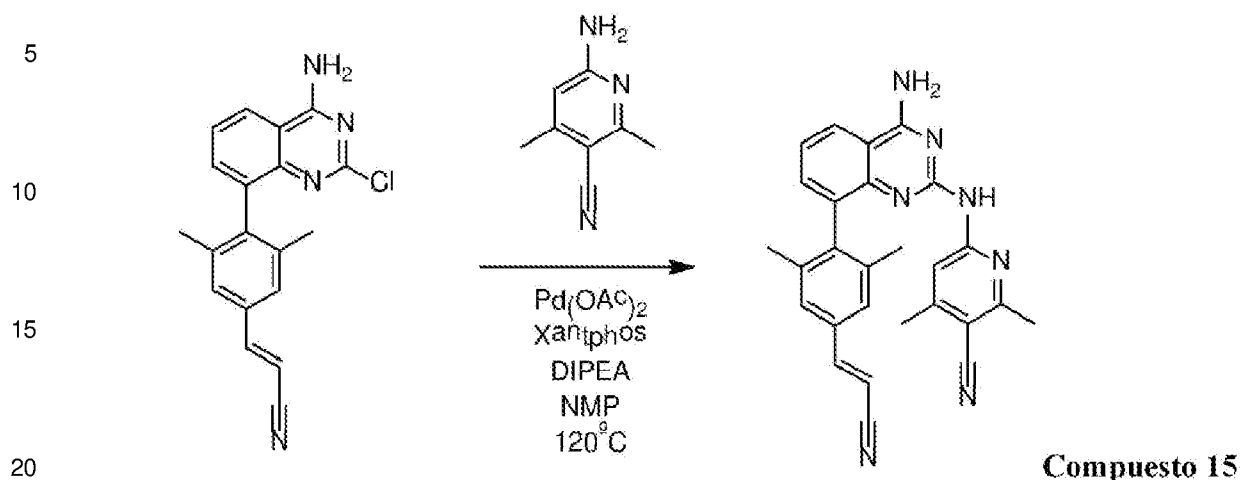
Se combinaron bajo argón el compuesto 14aa (100 mg, 0,30 mmol), 6-aminonitrilo (200 mg, 1,68 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,86 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (180 mg, 0,31 mmol) y acetato de paladio (II) (40 mg, 0,18 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml). La reacción se calentó a 100°C en un recipiente sellado durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 60-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos y luego gradiente del 0-20% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título **14**. H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2, Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 420.9 [M+H], Tr = 4.62 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 15

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2,4-dimetilnicotinonitrilo
Compuesto 15



Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2,4-dimetilnicotinonitrilo (compuesto 15)

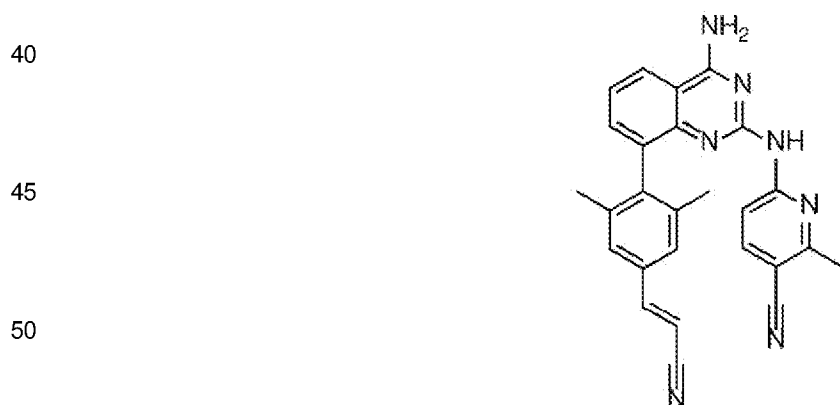


25 Se combinaron bajo argón el compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitrilo (26 mg, 0,18 mmol, Key Organics Ltd, 1X-0933), N,N-diisopropiletilamina (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (4 mg, 0,006 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,006 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y esta solución se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo

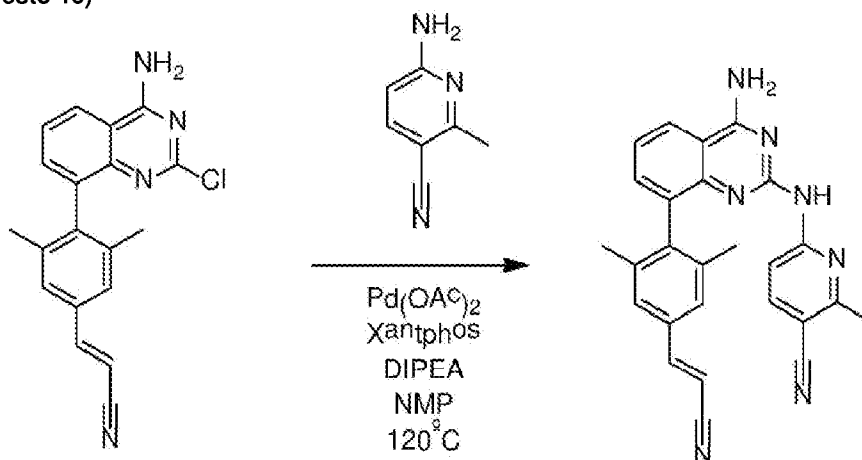
30 bruto se trató con éter dietílico en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **15**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (bs, 1H), 9.29 (bs, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.47 (m, 5H), 7.41-7.10 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.41 (bs, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.62 (bs, 3H). LCMS (*m/z*) 446.4 [M+H], Tr = 1.19 min (LCMS método 3).

35 **EJEMPLO 16**

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metilnicotinonitrilo - Compuesto 16



Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metilnicotinonitrilo (compuesto 16)

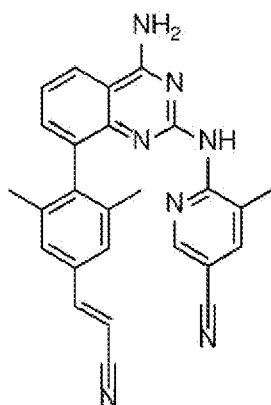


Compuesto 16

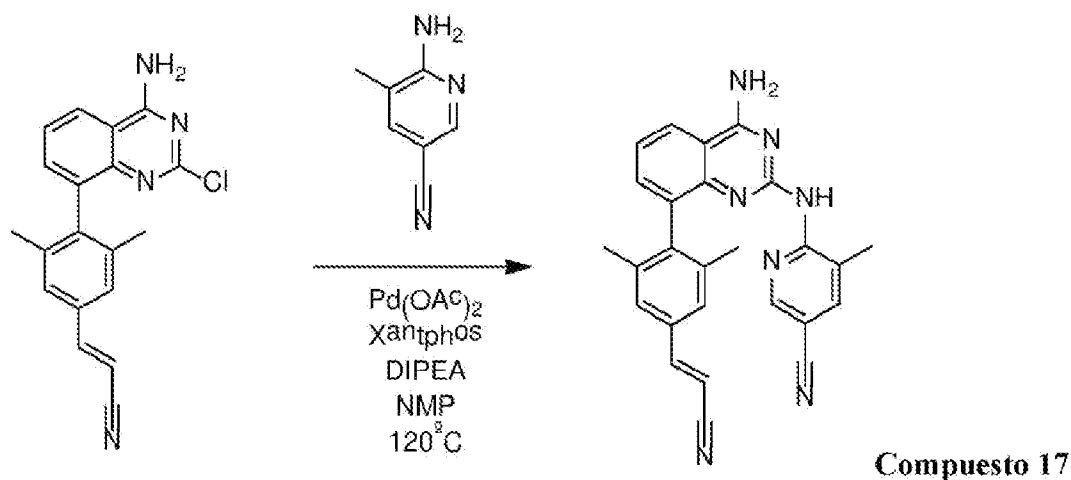
Se combinaron bajo argón el compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-2-metilnicotinonitrilo (24 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-78835), N,N-diisopropiletilamina (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (4 mg, 0,006 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,006 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y esta solución se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se trató con éter dietílico en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **16**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 432.4 [M+H], Tr = 1.15 min (LCMS método 3).

EJEMPLO 17

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-5-metilnicotinonitrilo - Compuesto 17



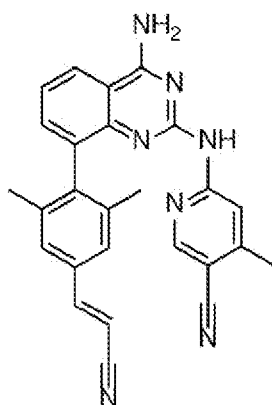
Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-5-metilnicotinonitrilo (compuesto 17)

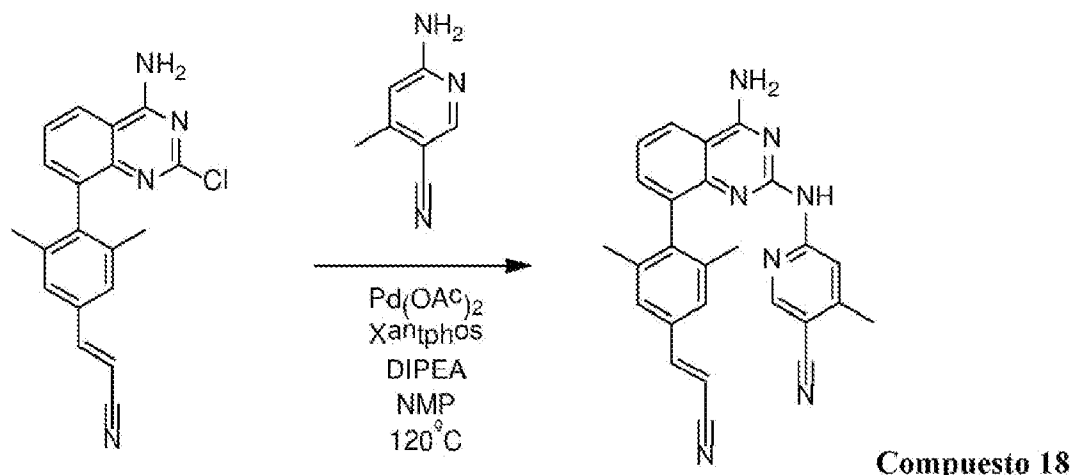


Se combinaron bajo argón el compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-5-metilnicotinonitrilo (24 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-25043), N,N-diisopropiletilamina (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (4 mg, 0,006 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,006 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y esta solución se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se trató con éter dietílico en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **17**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.91 - 7.72 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 432.4 [M+H], Tr = 1.19 min (LCMS método 3).

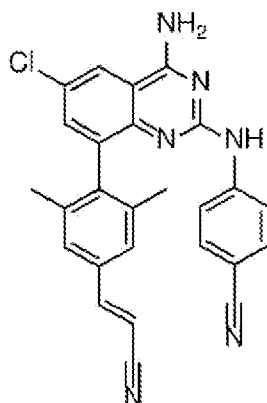
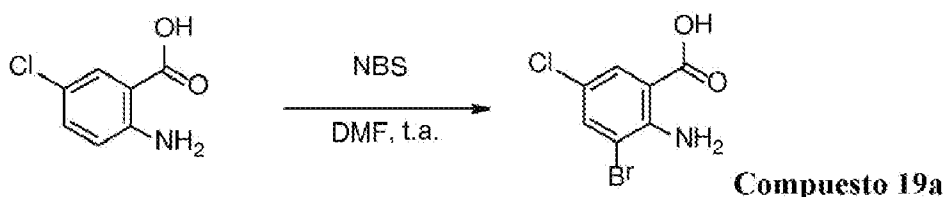
EJEMPLO 18

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-4-metilnicotinonitrilo - Compuesto 18



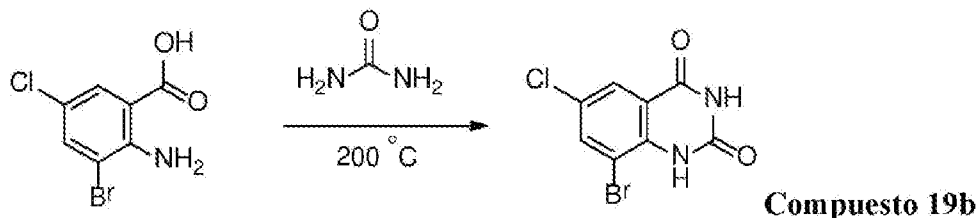
Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-4-metilnicotinonitrilo (compuesto 18)

Se combinaron bajo argón el compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-4-metilnicotinonitrilo (24 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-80125), N,N-diisopropiletilamina (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (4 mg, 0,006 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,006 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y esta solución se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se trató con éter dietílico en el baño sónico durante 5 minutos. El compuesto sólido se filtró y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **18**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (bs, 1H), 9.55 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.48 - 8.37 (m, 1H), 7.90 - 7.62 (m, 5H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 432.3 [*M*+*H*], *Tr* = 1.25 min (LCMS método 3).

EJEMPLO 19**(E)-4-((4-Amino-6-cloro-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 19****Paso 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-clorobenzoico (Compuesto 19a)**

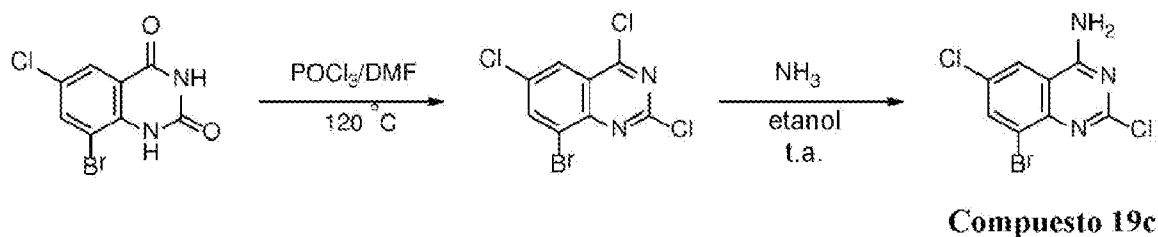
Se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas una mezcla de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (5 g, 29 mmol, Ark Pharm Inc, AK-26989) y N-bromosuccinimida (5,4 g, 30 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml). La mezcla de la reacción se vertió en agua (400 ml) y el producto se extrajo con éter dietílico (400 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título **19a**. LCMS (m/z) 250.0 [M+H], Tr = 4.05 min (LCMS método 1).

Paso 2: síntesis de 8-bromo-6-cloroquinazolina-2,4(1H, 3H)-diona (compuesto 19b)



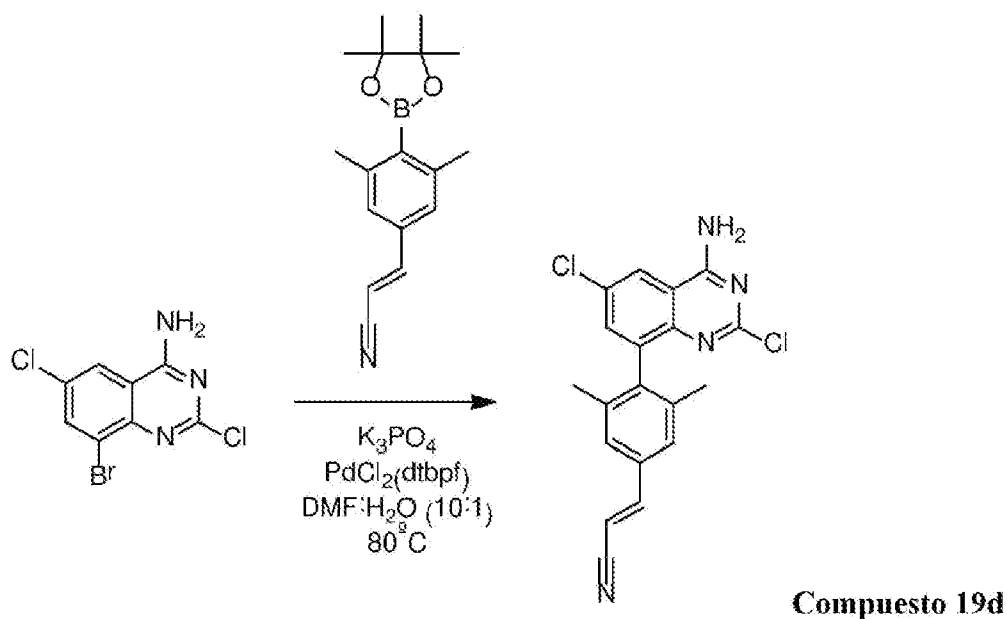
Se calentó a 200° C durante 3 horas una mezcla del compuesto 19a (5,3 g, 21 mmol) y urea (30 g, 500 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió, se diluyó con metanol (100 ml) y el producto se filtró. El sólido se lavó con agua (50 ml) y metanol (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **19b**. LCMS (m/z) 275.0 [M+H], Tr = 3.32 min (LCMS método 1).

Paso 3: síntesis de 8-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-amina (compuesto 19c)



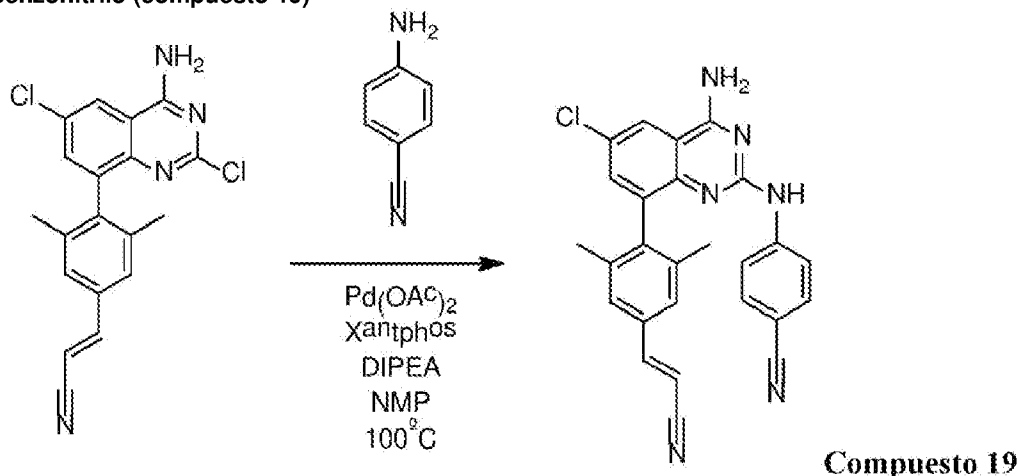
Se calentó a 120° C durante 14 horas una mezcla del compuesto 19b (5,3 g, 21 mmol), oxocloruro de fósforo (V) (15 ml) y N,N-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua (200 ml) y el producto se filtró. El sólido se secó al vacío durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El producto sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título **19c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (s, 2H), 8.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H). LCMS (m/z) 291.9 [M+H], Tr = 3.86 min (LCMS método 1).

Paso 4: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2,6-dicloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 19d)



Se disolvió una mezcla de compuesto 19c (146 mg, 0,5 mmol), compuesto 1c (170 mg, 0,6 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (230 mg, 1 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (65 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (10:1, 5,5 ml) bajo argón y esta mezcla se agitó a 80° C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 80-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **19d**. LCMS (m/z) 369.0 [M+H], Tr = 4.30 (LCMS método 1).

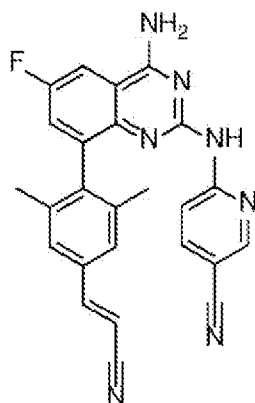
Paso 5: Síntesis de (E)-4-((4-amino-6-cloro-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 19)



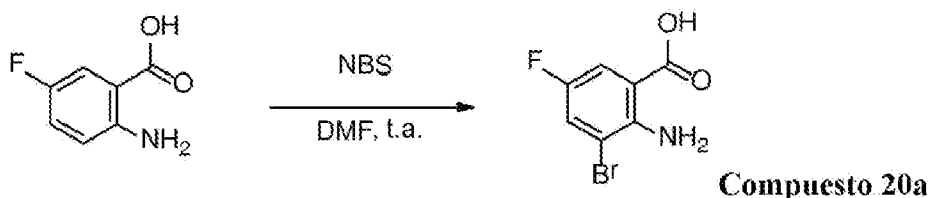
Se disolvió bajo argón una mezcla del compuesto 19d (85 mg, 0,23 mmol), 4-aminobenzonitrilo (33 mg, 0,28 mmol, Sigma-Aldrich), acetato de paladio (II) (10 mg, 0,046 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (27 mg, 0,046 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (2 ml). A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (174 µl, 1 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla de la reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente del 40-60% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 5-100%, acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **19**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 6H). LCMS (m/z) 451.2 [M+H], Tr = 4.25 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 20

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo- Compuesto 20

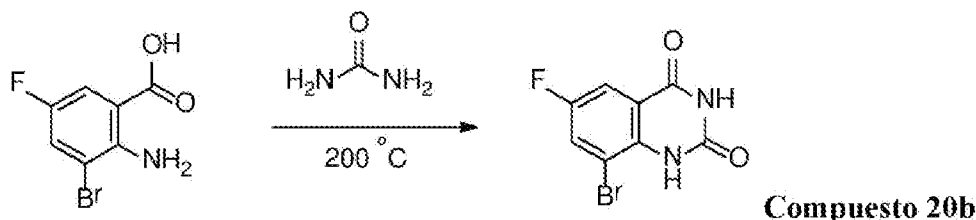


Paso 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-fluorobenzoico (Compuesto 20a)



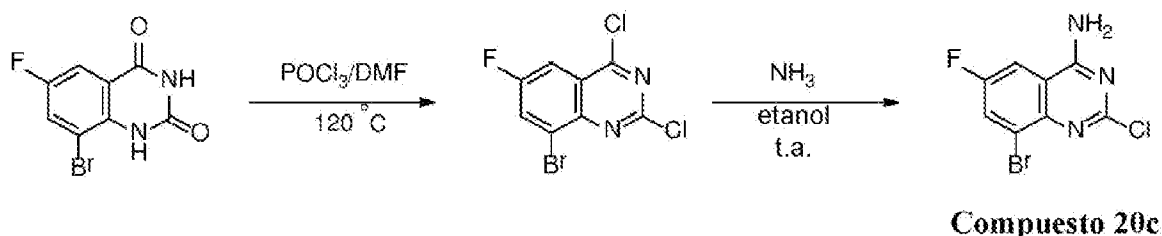
Se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas una mezcla de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (10 g, 65 milimoles, Ark Pharm Inc, AK-35193) y N-bromosuccinimida (12 g, 67 milimoles) en N,N-dimetilformamida (100 ml). La mezcla de la reacción se vertió en agua (500 ml), el producto sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **20a**. LCMS (m/z) 233.7 [M+H], Tr = 3.75 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de 8-bromo-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 20b)



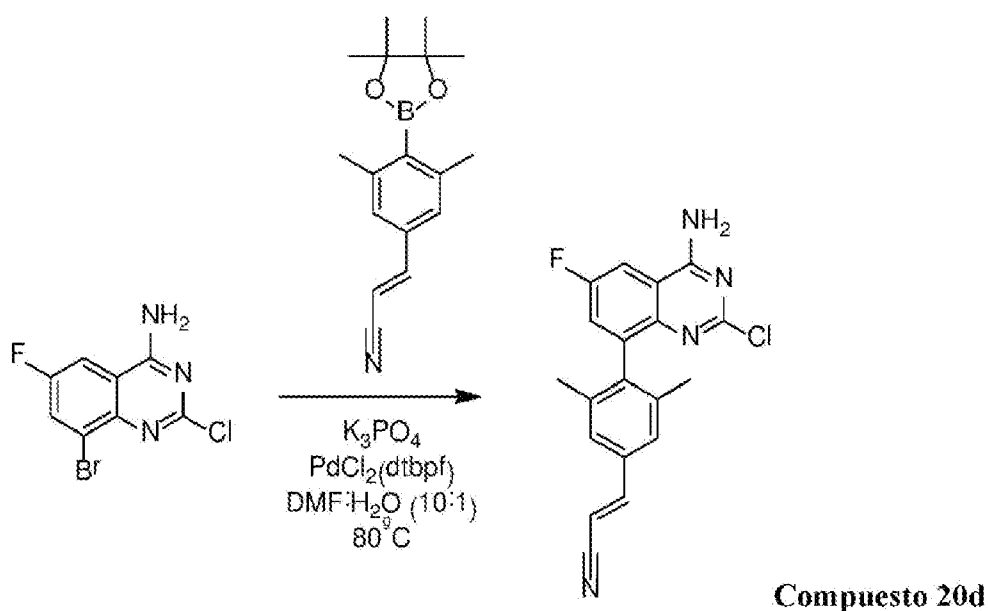
Se calentó a 200° C durante 3 horas una mezcla del compuesto 20a (12 g, 51 mmol) y urea (20 g, 333 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (50 ml) para dar el compuesto del título **20b**. LCMS (m/z) 259.0 [M+H], Tr = 3.23 min (LCMS método 1).

Paso 3: síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolin-4-amina (compuesto 20c)



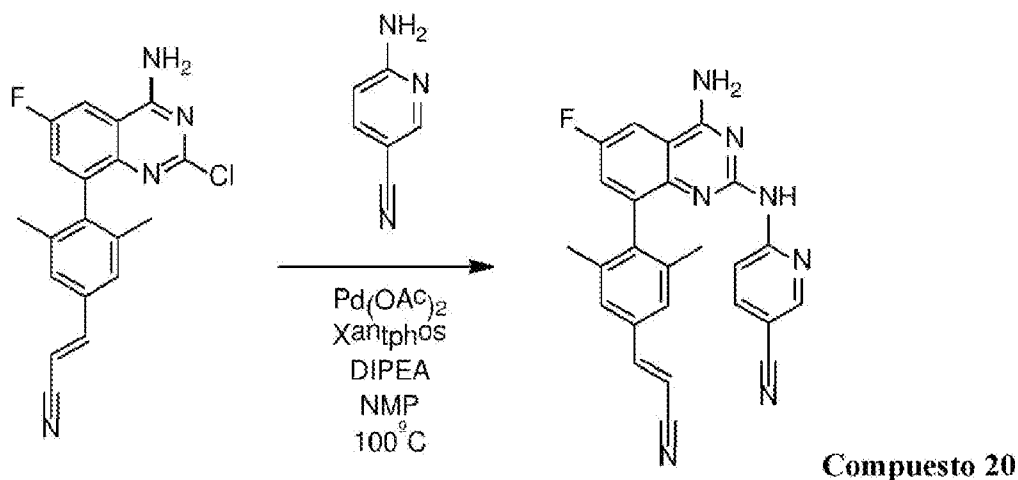
Se calentó a 120° C durante 14 horas una mezcla del compuesto 20b (3 g, 20 mmol), oxiclórico de fósforo (V) (20 ml) y N,N-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de hielo y agua (200 ml) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó al vacío durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta la sequedad y el residuo sólido se suspendió en agua. El producto sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título **20c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H). LCMS (m/z) 275.7 [M+H], Tr = 3.74 min (LCMS método 1).

Paso 4: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-fluoroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 20d)



Se disolvió bajo argón una mezcla del compuesto 20c (276 mg, 1 mmol), compuesto 1c (340 mg, 1,2 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (460 mg, 2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (65 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (10:1, 11 ml) y esta mezcla se agitó a 80° C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 80-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **20d**. LCMS (m/z) 352.9 [M+H], Tr = 4.12 min (LCMS método 1).

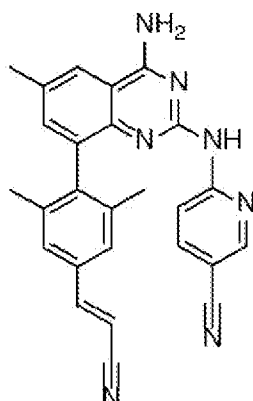
Paso 5: Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 20)



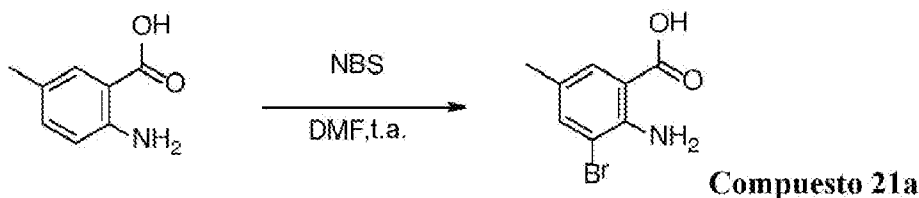
Se disolvió bajo argón una mezcla del compuesto 20d (176 mg, 0,5 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (178 mg, 1,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (22 mg, 0,1 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (58 mg, 0,1 mmol) en N-metil 2-pirrolidona (5 ml). A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (348 µl, 2 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla de la reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. El producto se aisló por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 40-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 5-100%, acetonitrilo en agua con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título **20** como la sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 8.40 - 8.20 (m, 2H), 8.02 - 7.84 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.51 (bs, 1H), 7.42 (bs, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 6H). LCMS (m/z) 435.8 [M+H], Tr = 3.45 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 21

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metilquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 21

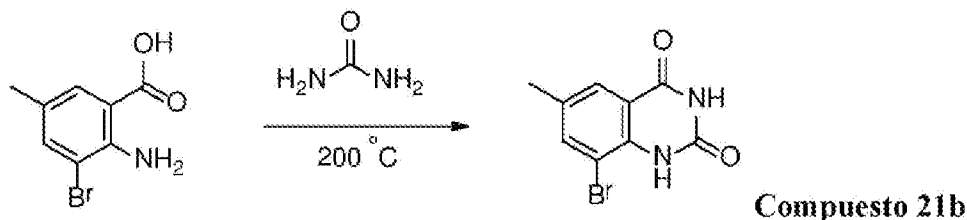


Paso 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoico (Compuesto 21a)



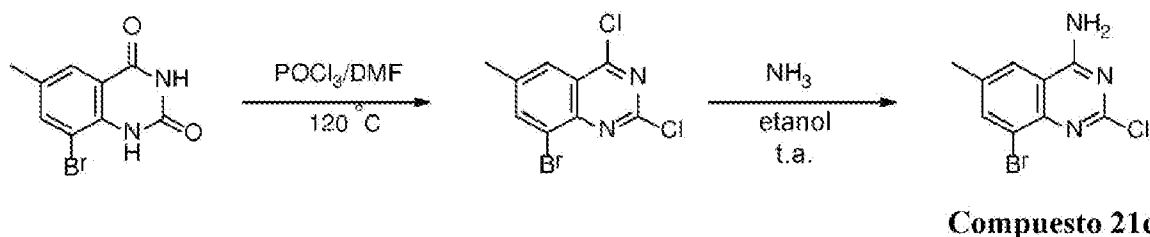
Se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas una mezcla de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (10 g, 66 mmol, Ark Pharm, Inc AK-34555) y *N*-bromosuccinimida (12 g, 67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). La mezcla de la reacción se vertió en agua (500 ml) y el producto sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **21a**. LCMS (*m/z*) 229.80 [*M*+*H*], *Tr* = 3.87 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de 8-bromo-6-metilquinazolina-2,4(1*H*, 3*H*)-diona (compuesto 21b)



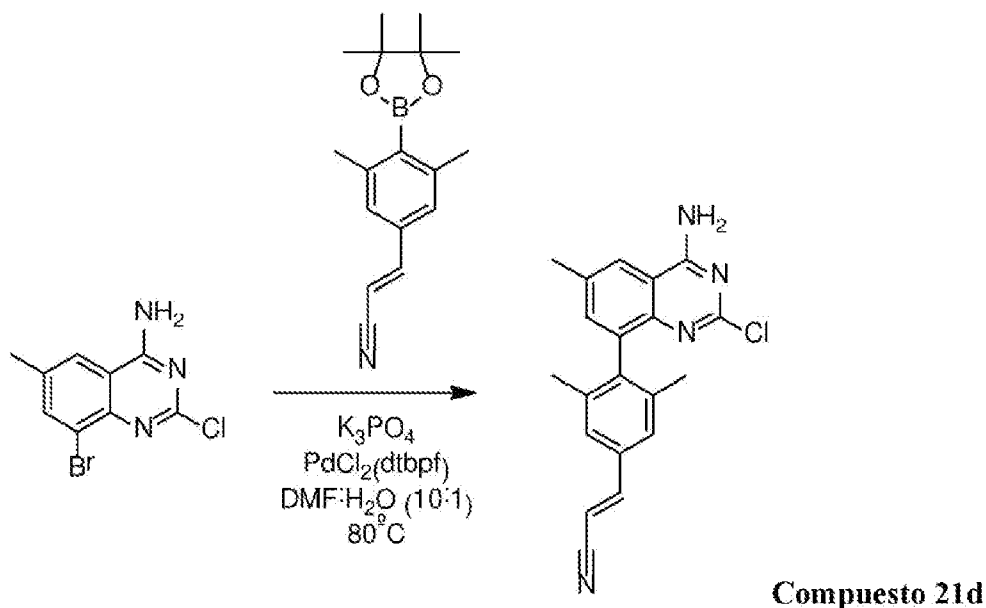
Se calentó a 200° C durante 3 horas una mezcla del compuesto 21a (5 g, 22 mmol) y urea (30 g, 500 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (50 ml) y agua (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **21b**. LCMS (*m/z*) 254.7 [*M*+*H*], *Tr* = 3.19 min (LCMS método 1).

Paso 3: Síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-metilquinazolin-4-amina (compuesto 21c)



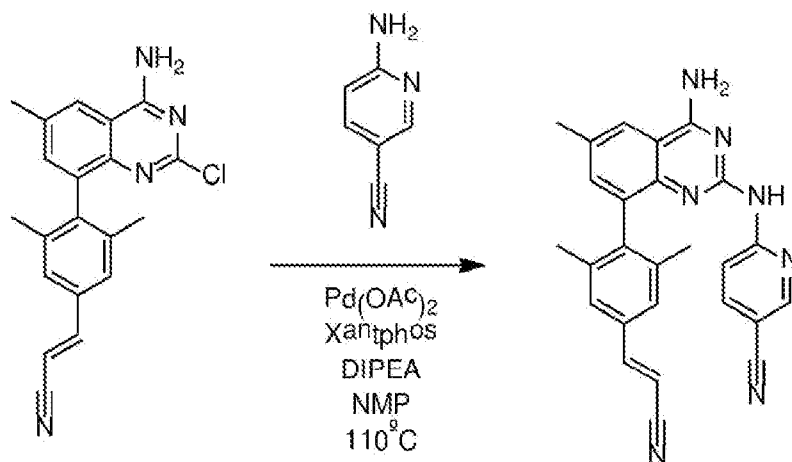
Se calentó a 120° C durante 14 horas una mezcla del compuesto 21b (5 g, 20 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de hielo y agua (200 ml) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó al vacío durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El producto sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título **21c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). LCMS (*m/z*) 271.8 [*M*+*H*], *Tr* = 3.65 min (LCMS método 1).

Paso 4: síntesis de (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-metilquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 21d)



Se disolvió una mezcla del compuesto 21c (273 mg, 1 mmol), compuesto 1c (340 mg, 1,2 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (460 mg, 2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (65 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (10:1, 5,5 ml) bajo argón y esta mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 40-100% en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **21d**. LCMS (m/z) 348.9 [M+H], Tr = 4.17 min (LCMS método 1).

Paso 5: síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-2,6-dimetilfenil)-6-metilquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 21)

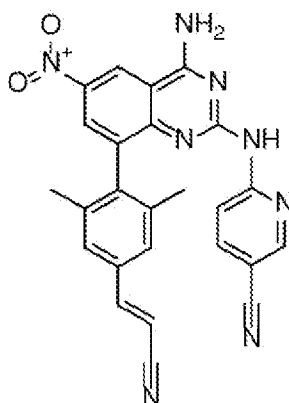


Compuesto 21

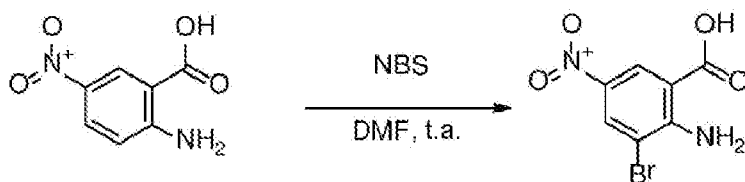
Se disolvió una mezcla del compuesto 21d (175 mg, 0,5 mmol), 6-aminonitrilo (298 mg, 2,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (23 mg, 0,1 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (58 mg, 0,1 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (5 ml) bajo argón. A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (435 µl, 2,5 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla de la reacción se agitó a 110° C durante 6 horas. El producto se aisló por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 40-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 5-100%, acetonitrilo en agua con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título **21** como la sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (m/z) 432.0 [M+H], Tr = 3.56 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 22

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-2,6-dimetilfenil)-6-nitroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 22



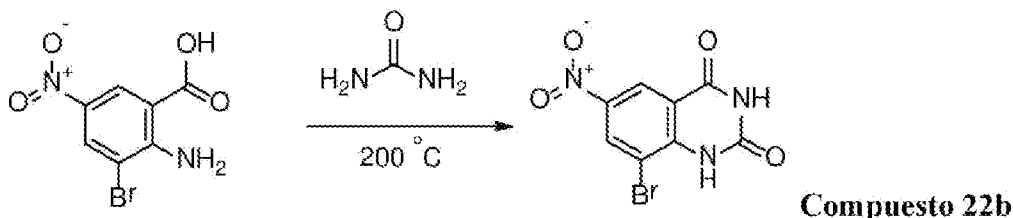
Paso 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-nitrobenzoico (Compuesto 22a)



Compuesto 22a

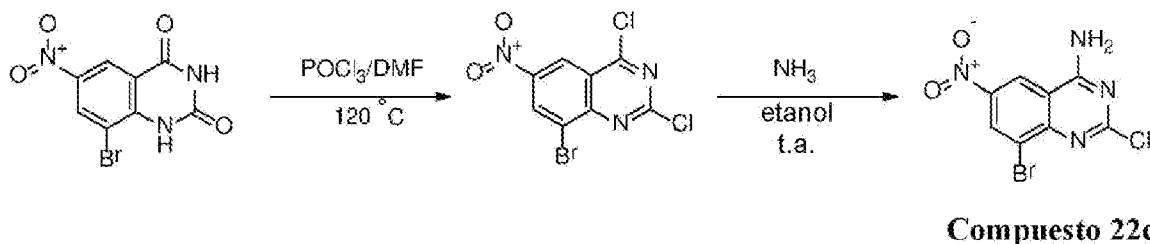
Se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas una mezcla de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (5 g, 27 mmol, Sigma-Aldrich) y *N*-bromosuccinimida (6 g, 34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). La mezcla de la reacción se vertió en agua (500 ml) y el producto sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **22a**. LCMS (*m/z*) 261.03 [*M*+*H*], *Tr* = 3.70 min (LCMS método 1).

Paso 2: síntesis de 8-bromo-6-nitroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto 22b)



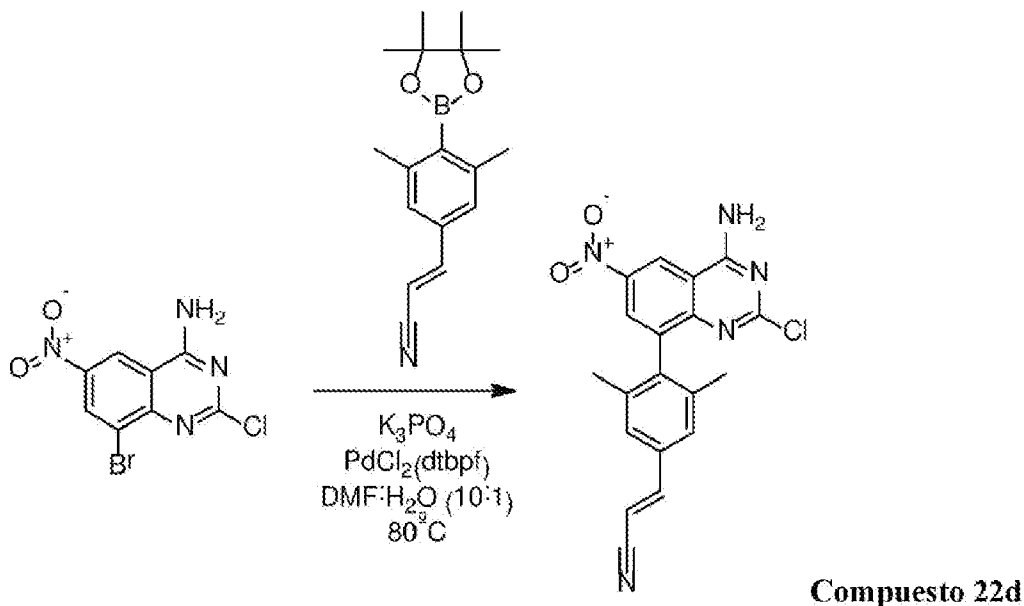
Se calentó a 200° C durante 3 horas una mezcla del compuesto 22a (5 g, 22 mmol) y urea (20 g, 333 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (50 ml) y agua (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **22b**. LCMS (*m/z*) 286.2 [*M*+*H*], *Tr* = 3.21 min (LCMS método 1).

Paso 3: Síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-nitroquinazolin-4-amina (compuesto 22c)



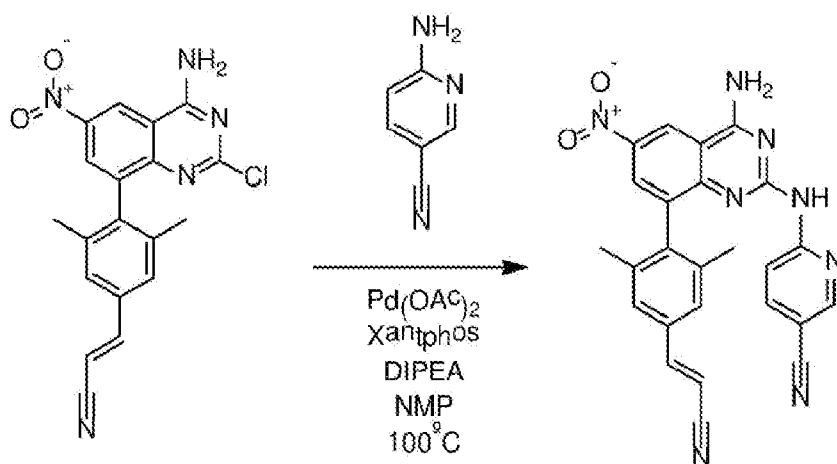
Se calentó a 120° C durante 14 horas una mezcla del compuesto 22b (5 g, 17 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (4 gotas). La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de hielo y agua (200 ml) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó al vacío durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua. El producto sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título **22c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 303.0 [*M*+*H*], *Tr* = 3.97 min (LCMS método 1).

Paso 4: Síntesis de (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-nitroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 22d)



Se disolvió una mezcla del compuesto 22c (152 mg, 0,5 mmol), compuesto 1c (170 mg, 0,6 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (230 mg, 1 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (33 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (10:1, 5. 5 ml) bajo argón y esta mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 7 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 40-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **22d**. LCMS (m/z) 379.9 [M+H], Tr = 4.40 min (LCMS método 1).

Paso 5: Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-2,6-dimetilfenil)-6-nitroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 22)

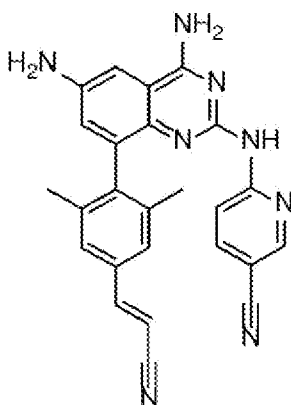


Compuesto 22

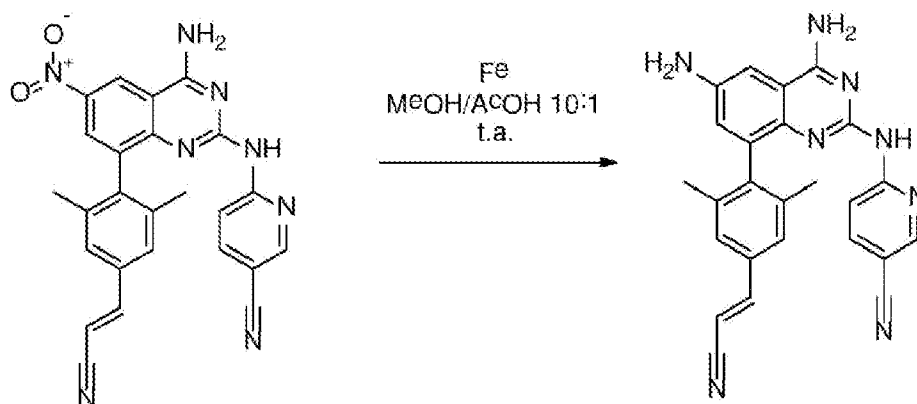
Se disolvió una mezcla del compuesto 22d (110 mg, 0,29 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (171 mg, 1,45 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (34 mg, 0,06 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (5 ml) bajo argón. A continuación, se añadió mediante una jeringuilla N,N-diisopropiletilamina (514 µl, 2,95 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 40-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 5-100%, acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título **22** como la sal TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (bs, 2H), 7.80 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 7H), 7.48 (bs, 1H), 6.53 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 6H). LCMS (m/z) 463.0 [M+H], Tr = 3.98 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 23

(E)-6-((4,6-Diamino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 23



Síntesis de (E)-6-((4,6-diamino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 23)

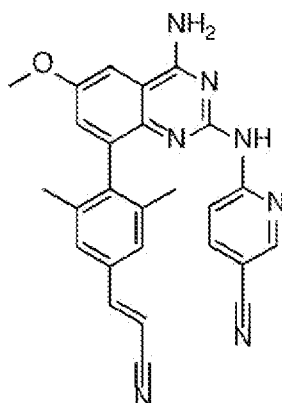


Compuesto 23

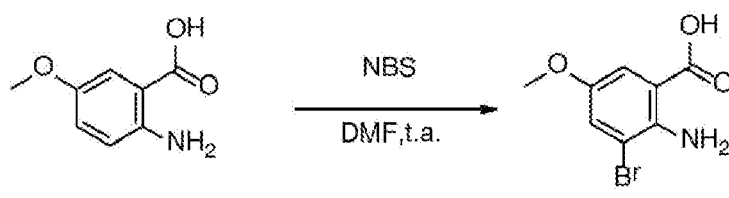
El compuesto 22 (20 mg, 0,043 mmol) se disolvió en la mezcla de metanol-ácido acético (10:1, 2 ml), se añadió polvo de hierro (20 mg, 0,358 mmol) en una porción y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 10-30% de metanol en acetato de etilo) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 5-100%, acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título **23** como la sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 433.1 [*M*+*H*], *Tr* = 3.68 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 24

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - **Compuesto 24**

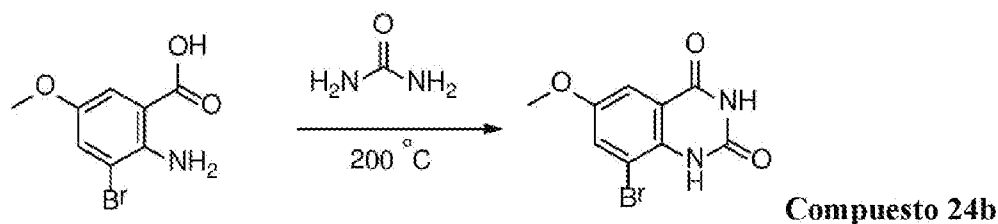


Paso 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-metoxibenzoico (Compuesto 24a)

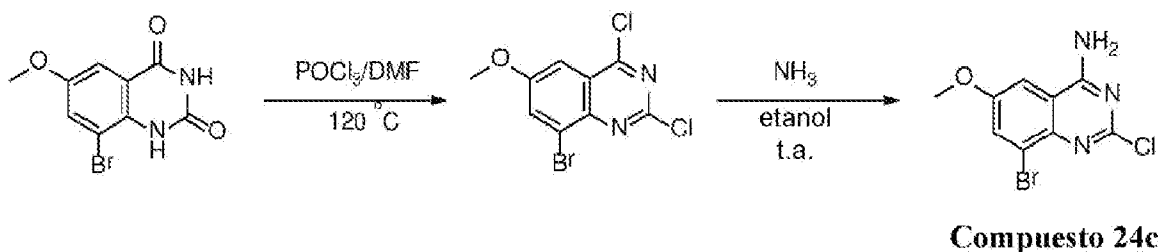


Compuesto 24a

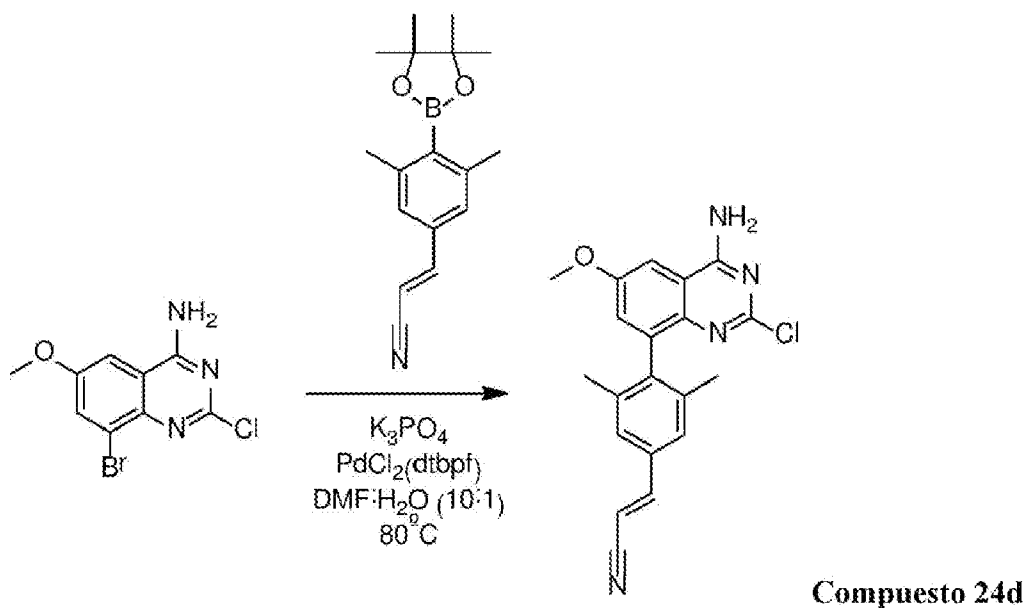
Se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas una mezcla de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (3,95 g, 23,6 mmol, Sigma-Aldrich) y N-bromosuccinimida (4,2 g, 23,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml). La mezcla de la reacción se vertió en agua (400 ml) y el producto sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **24a**. LCMS (*m/z*) 245.8 [*M*+*H*], *Tr* = 4.06 min (LCMS método 1).

Paso 2: síntesis de 8-bromo-6-metoxiquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 24b)

15 Se calentó a 200° C durante 3 horas una mezcla del compuesto 24a (2,19 g, 8,9 mmol) y urea (12 g, 200 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con agua (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **24b**.

Paso 3: síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-metoxiquinazolin-4-amina (compuesto 24c)

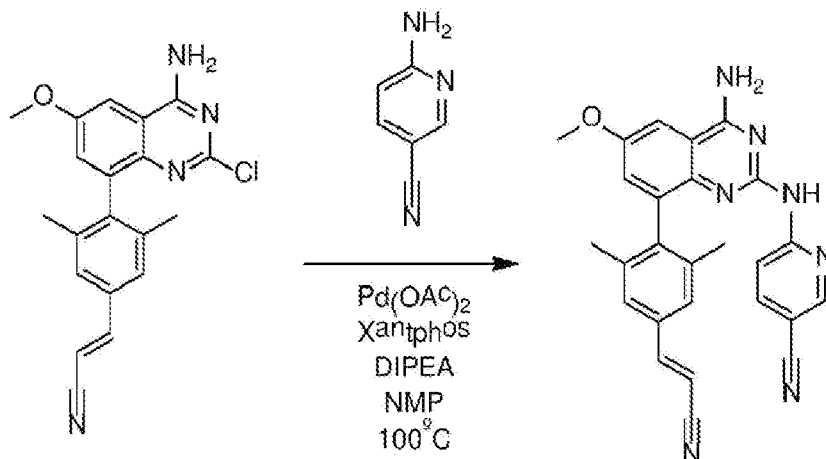
30 Se calentó a 120° C durante 14 horas una mezcla del compuesto 24b (2,45 g, 9 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (10 ml) y N,N-dimetilformamida (5 gotas). La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de hielo y agua (200 ml) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó al vacío durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (20 ml). El producto sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título **24c**. LCMS (m/z) 287.7 [M+H], Tr = 4.33 min (LCMS método 1).

Paso 4: Síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-metoxiquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 24d)

65 Se disolvió una mezcla del compuesto 24c (30 mg, 0,1 mmol), compuesto 1c (34 mg, 0,12 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (46 mg, 0,2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (13 mg, 0,02 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (10:1, 2 ml) bajo argón y esta mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **24d**. LCMS

(m/z) 364.9 [M+H], Tr = 4.65 min (LCMS método 1).

Paso 5: Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metoxiquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 24)

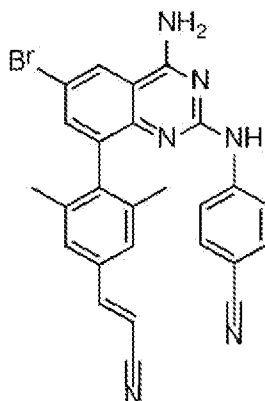


Compuesto 24

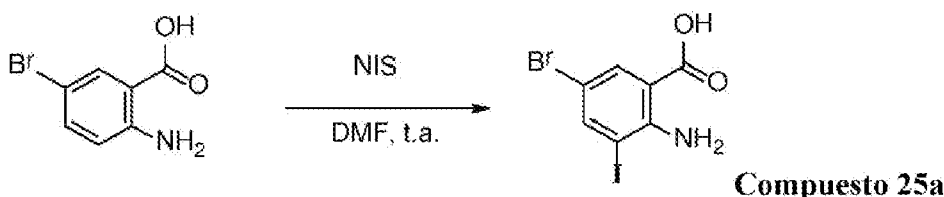
Se disolvió una mezcla del compuesto 24d (15 mg, 0,041 mmol), 6-aminonitrilo (24 mg, 0,21 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,016 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (10 mg, 0,016 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) bajo atmósfera de argón. A continuación, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (37 µl, 0,21 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla de la reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 60-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 5-100%, acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título **24** como la sal TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.52 (bs, 1H), 11.99 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.98 (s, 6H). LCMS (m/z) 448.0 [M+H], Tr = 3.95 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 25

(E)-4-((4-Amino-6-bromo-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 25



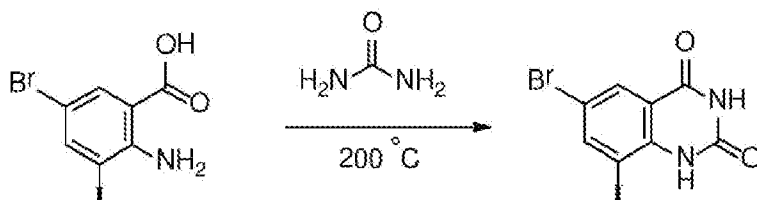
Paso 1: Síntesis del ácido 2-amino-5-bromo-3-yodobenzoico (Compuesto 25a)



Compuesto 25a

Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas una mezcla de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (1 g, 4,6 mmol, Sigma-Aldrich) y *N*-yodosuccinimida (1,9 g, 8,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml). La mezcla de la reacción se vertió en agua (100 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título **25a**. LCMS (m/z) 341.9 [M+H], Tr = 4.53 min (LCMS método 1).

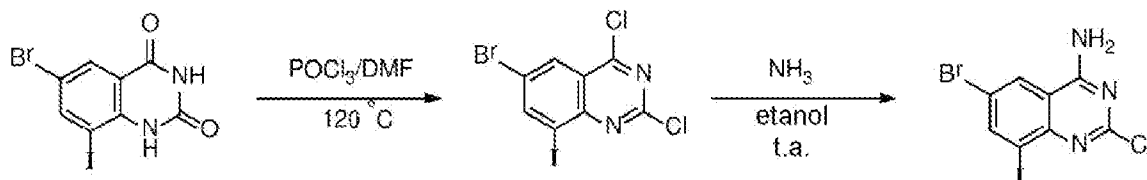
Paso 2: Síntesis de 6-bromo-8-yodoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 25b)



Compuesto 25b

Se calentó a 200° C durante 3 horas una mezcla del compuesto 25a (1,2 g, 3,5 mmol) y urea (10 g, 166 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con metanol (50 ml) y agua (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **25b**.

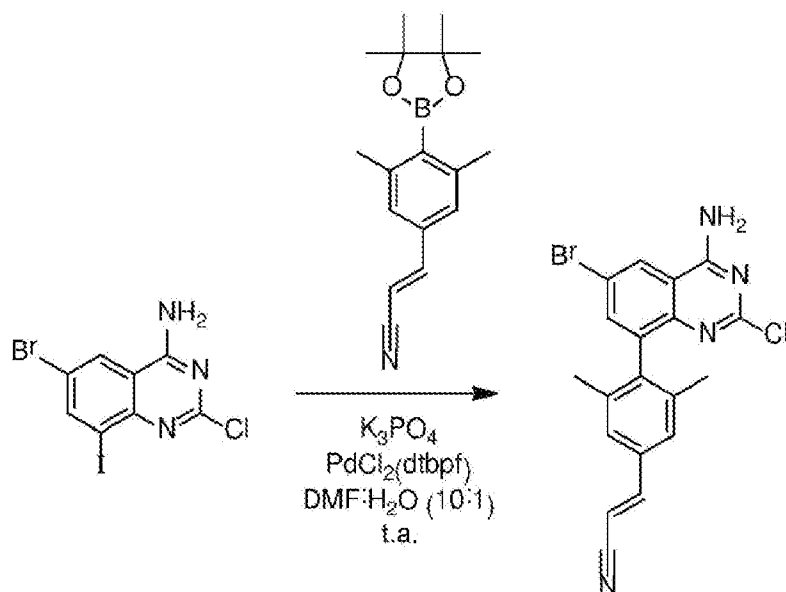
Paso 3: Síntesis de 6-bromo-2-cloro-8-yodoquinazolin-4-amina (compuesto 25c)



Compuesto 25c

Se calentó a 120° C durante 14 horas una mezcla del compuesto 25b (5,33 g, 14,5 mmol), oxocloruro de fósforo (V) (30 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de hielo y agua (200 ml) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó al vacío durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 10-50% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **25c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (bs, 2H). LCMS (m/z) 383.9 [M+H], Tr = 5.98 min (LCMS método 1).

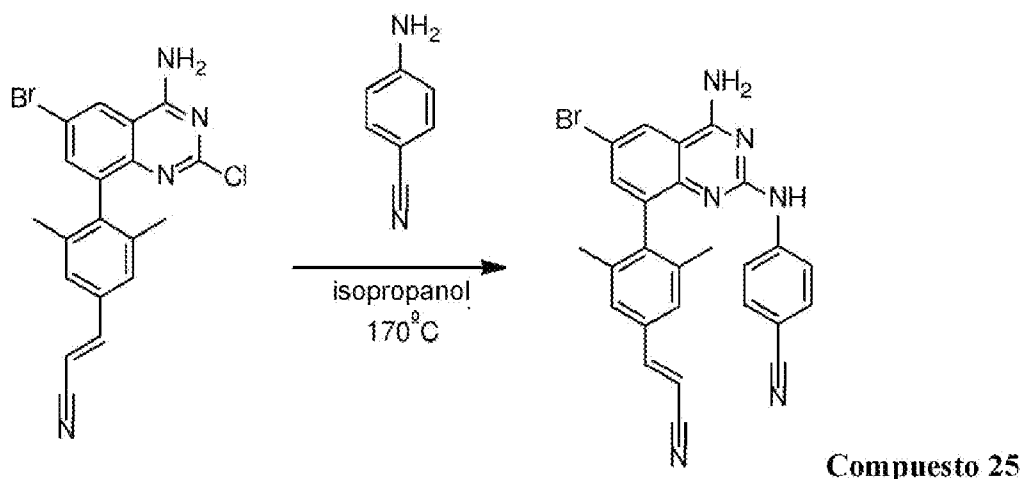
Paso 4: Síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-6-bromo-2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 25d)



Compuesto 25d

Se disolvió una mezcla del compuesto 25c (120 mg, 0,31 mmol), compuesto 1c (106 mg, 0,37 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (143 mg, 0,62 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (40 mg, 0,062 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (10:1, 3 ml) bajo argón y esta mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 30-60% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **25d**. LCMS (m/z) 412.8 [M+H], Tr = 4.62 min (LCMS método 1).

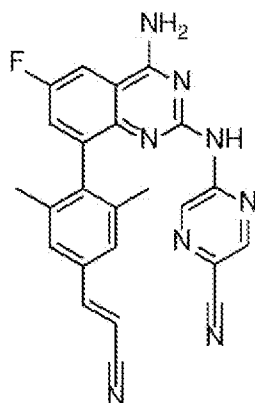
Paso 5: Síntesis de (E)-4-((4-amino-6-bromo-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 25)



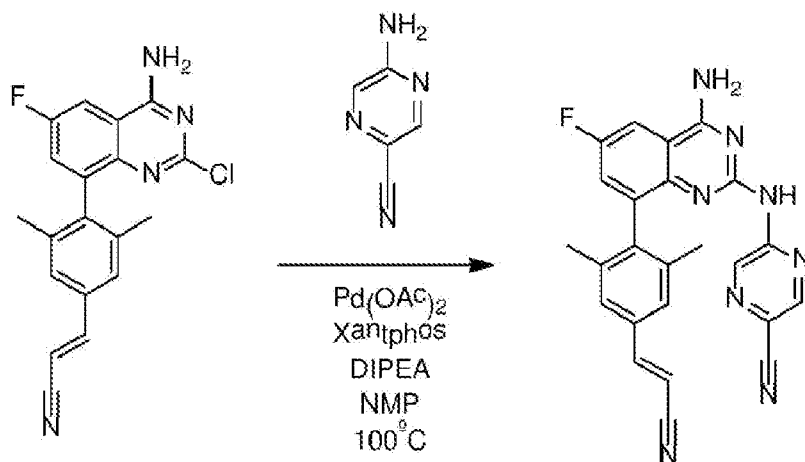
Se calentó en condiciones de microondas a 170° C durante 30 minutos una mezcla del compuesto 25d (55 mg, 0,13 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (20 mg, 0,17 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (2 ml). La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 0-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **25**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 6H). LCMS (m/z) 495.1 [M+H], Tr = 4.58 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 26

(E)-5-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo
Compuesto 26



Síntesis de (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)pirazina-2-carbonitrilo (compuesto 26)

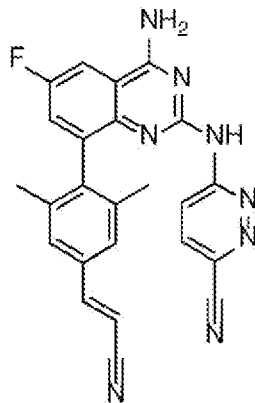


Compuesto 26

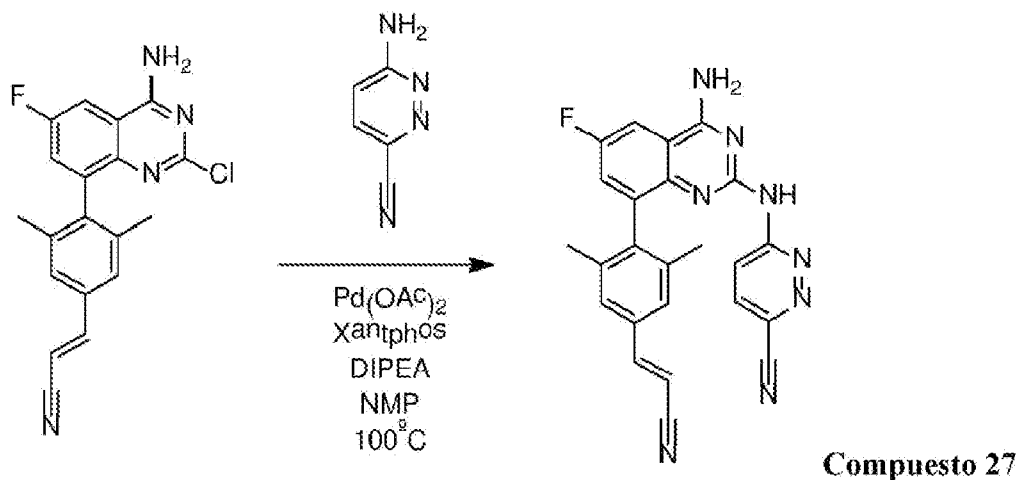
Se combinaron bajo argón el compuesto 20d (92 mg, 0,21 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmol, Ark Pharm Inc, AK-21935), N,N-diisopropiletilamina (174 μ l, 1,0 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (24 mg, 0,042 mmol) y acetato de paladio (II) (9 mg, 0,042 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (2 ml). La reacción se calentó a 100 $^{\circ}$ C en un recipiente sellado durante 7 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal TFA del compuesto **26**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 6.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). LCMS (m/z) 436.9 [M+H], Tr = 3.59 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 27

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)piridazina-3-carbonitrilo
Compuesto 27



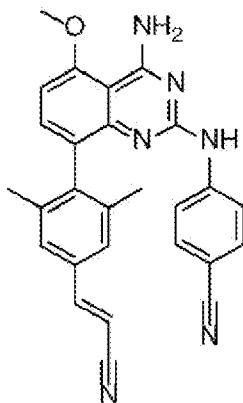
Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)piridazina-3-carbonitrilo (compuesto 27)



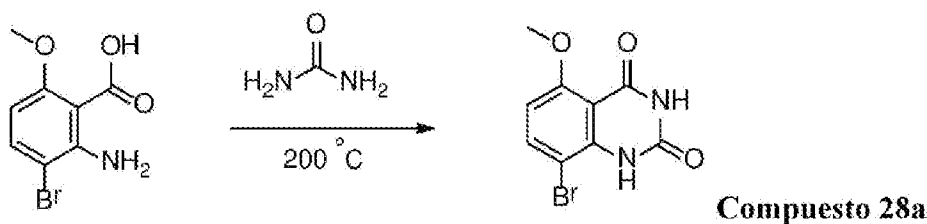
Se combinaron bajo argón el compuesto 20d (92 mg, 0,21 mmol), 6-aminopiridazina-3-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmol, Matrix Scientific, 112287), N,N-diisopropiletilamina (174 μ l, 1,0 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (24 mg, 0,042 mmol) y acetato de paladio (II) (9 mg, 0,042 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (2 ml). La reacción se calentó a 100° C en un recipiente sellado durante 7 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal TFA del compuesto **27**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.73 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 6H). LCMS (m/z) 436.9 [M+H], Tr = 3.73 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 28

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 28

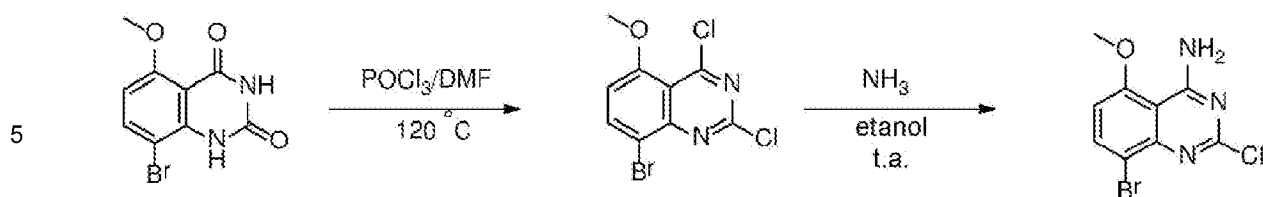


Paso 1: síntesis de 8-bromo-5-metoxiquinazolina-2,4(1H, 3H)-diona (compuesto 28a)



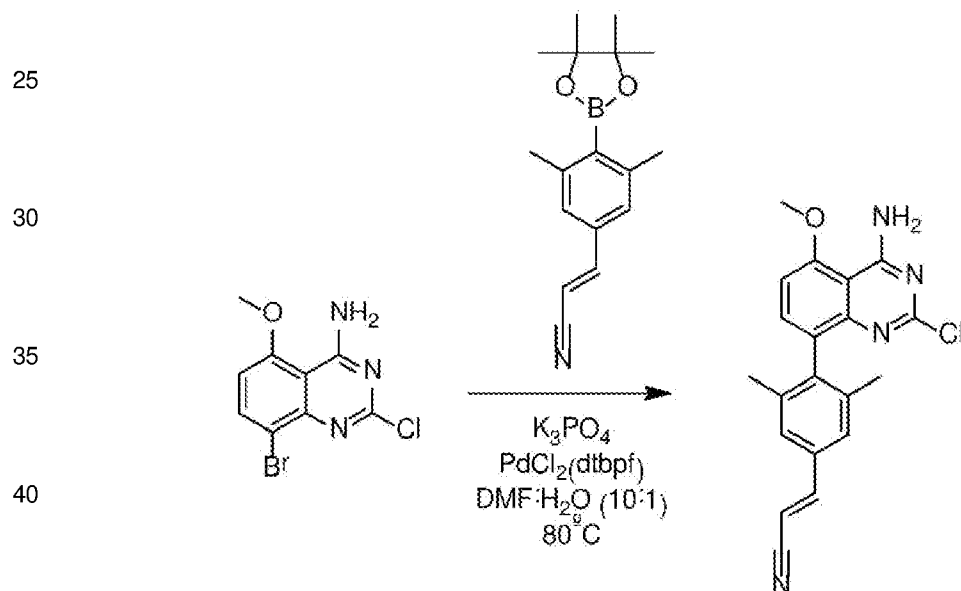
Se calentó a 200° C durante 2 horas una mezcla de ácido 2-amino-3-bromo-6-metoxibenzoico (2 g, 8,1 mmol, Ark Pharm Inc, AK137474) y urea (12 g, 200 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con agua (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **28a**.

Paso 2: síntesis de 8-bromo-2-cloro-5-metoxiquinazolin-4-amina (compuesto 28b)

**Compuesto 28b**

15 Se calentó a 120° C durante 14 horas una mezcla del compuesto 28a (4,67 g, 17 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (20 ml) y N,N-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de hielo y agua (200 ml) y el producto sólido se filtró. El sólido se secó al vacío durante 2 horas, se suspendió en solución etanólica saturada de amoníaco (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo sólido se sometió a extracción con acetona. La solución de acetona se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **28b**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). LCMS (*m/z*) 288.1 [M+H], Tr = 3.74 min (LCMS método 1).

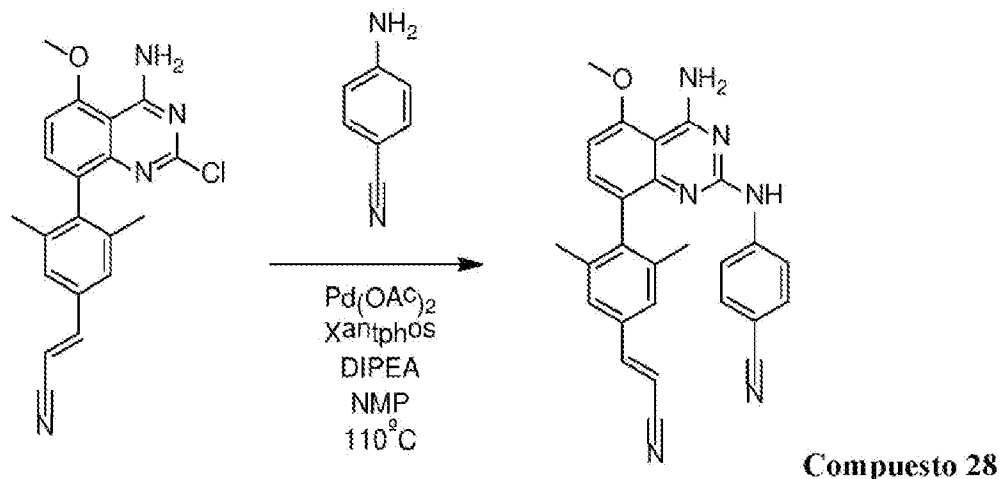
20 **Paso 3: síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-5-metoxiquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 28c)**

**Compuesto 28c**

45 Se disolvió una mezcla del compuesto 28b (100 mg, 0,35 mmol), compuesto 1c (118 mg, 0,42 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (159 mg, 0,69 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (23 mg, 0,035 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (1 0:1, 5 ml) bajo argón y esta mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 60-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **28c**. LCMS (*m/z*) 364.9 [M+H], Tr = 4.38 min (LCMS método 1).

50

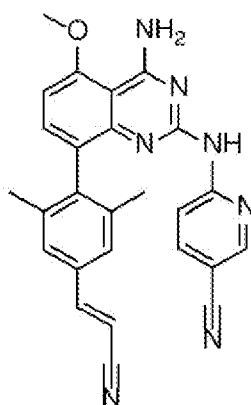
Paso 4: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 28)

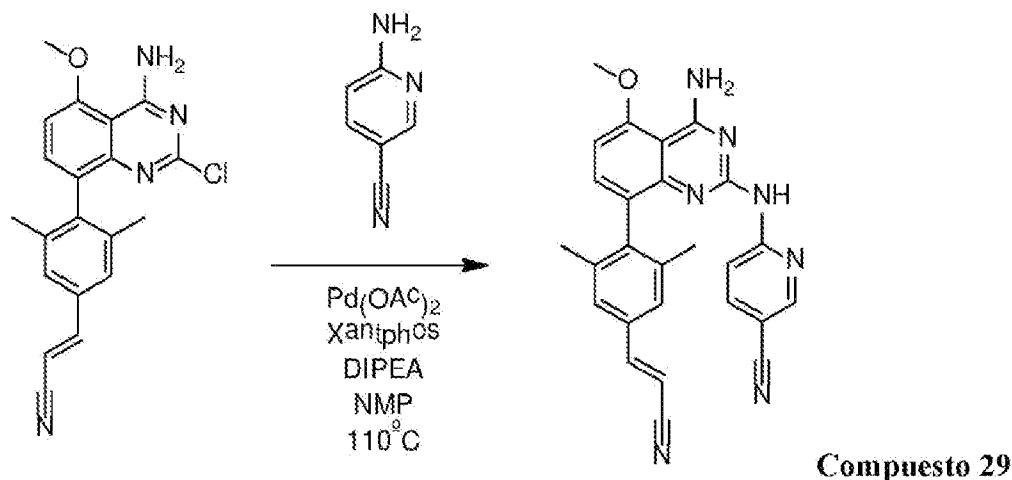


Se disolvió una mezcla del compuesto 28c (37 mg, 0,1 mmol), 4-aminobenzonitrilo (60 mg, 0,5 mmol, Sigma-Aldrich), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,02 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (12 mg, 0,02 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) bajo argón. Después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (87 μ l, 0,5 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla de la reacción se agitó a 110° C durante 6 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 5-100%, acetonitrilo en agua con un 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título **28** como la sal TFA. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 - 7.65 (m, 3H), 7.71 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.55 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.95 (s, 6H). LCMS (m/z) 447.0 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 3.85 min (LCMS método 1).

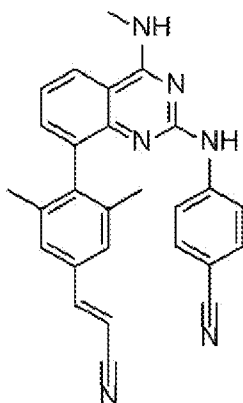
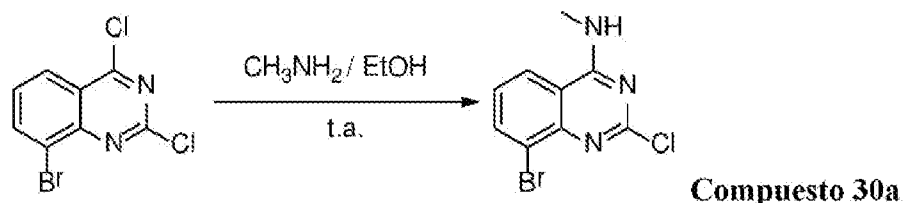
EJEMPLO 29

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 29



Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 29)

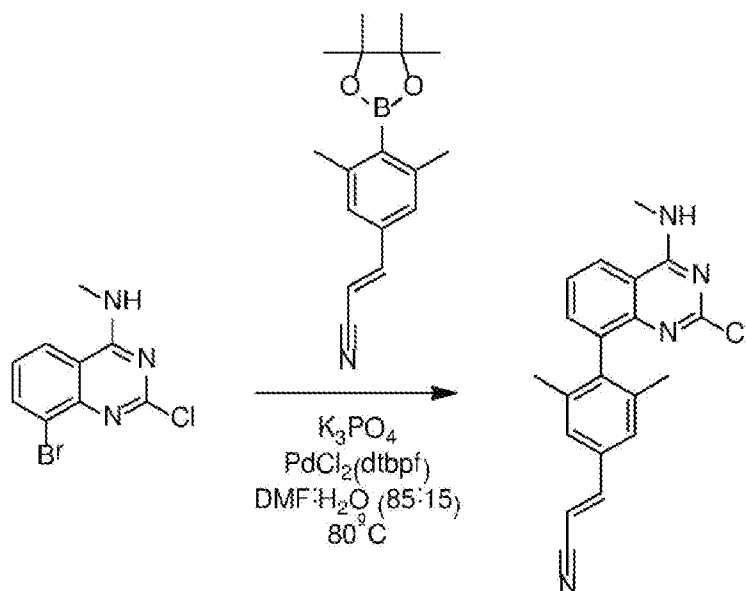
Se combinaron bajo argón el compuesto 28c (37 mg, 0,1 mmol), 6-aminonitrilo (60 mg, 0,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), N,N-diisopropiletilamina (87 µl, 0,5 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (12 mg, 0,02 mmol) y acetato de paladio (II) (4 mg, 0,02 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (2 ml). La reacción se calentó a 110° C en un recipiente sellado durante 6 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal TFA del compuesto **29**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.31 (bs, 1H), 11.92 (bs, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.97 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 448.0 [M+H], Tr = 3.60 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 30**(E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 30****Paso 1: Síntesis de 8-bromo-2-cloro- N-metilquinazolin-4-amina (compuesto 30a)**

Se disolvió 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (556 mg, 2 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) en 6 ml de una solución al 20% de metilamina en etanol y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo sólido se suspendió en agua. El producto sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 5 ml) y pentano (3 x 5 ml) para dar el compuesto del título **30a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

8.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H). HRMS: (ESI+) calculada para $C_9H_8N_3BrCl$ $[M+H]$ 271.9585, encontrado 271.9585. LCMS (m/z) 272.0 $[M+H]$, Tr 3.80 min (LCMS método 1).

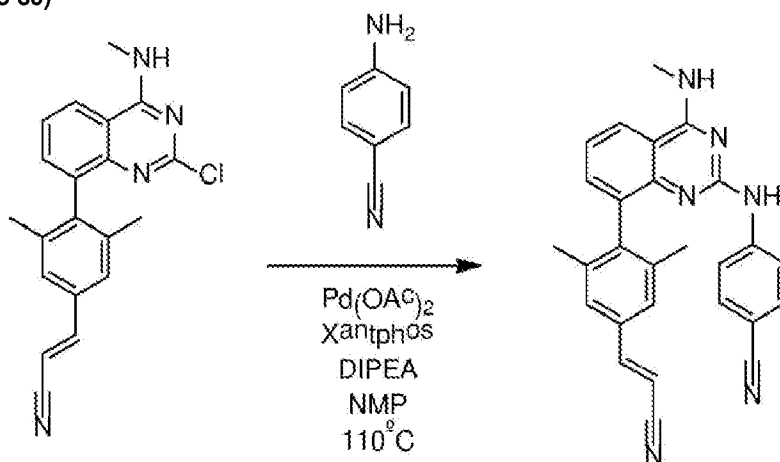
5 Paso 2: Síntesis de (E)-3-(4-(2-cloro-4-(metilamino)quinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 30b)



Compuesto 30b

Se disolvió una mezcla del compuesto 30a (110 mg, 0,4 mmol), compuesto 1c (147 mg, 0,52 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (138 mg, 0,6 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (26 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (85:15, 5 ml) bajo argón y esta mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 20 minutos. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-80% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **30b**. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.85 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculada para $C_{20}H_{18}N_4Cl$ $[M+H]$ 349.1215, encontrado 349.1216. LCMS (m/z) 349.1 $[M+H]$, Tr 4.51 min (LCMS método 1).

Paso 3: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 30)



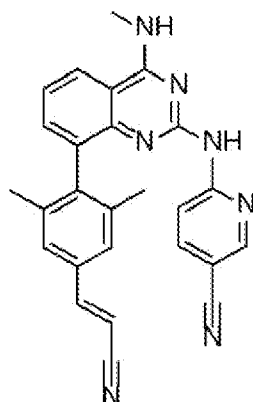
Compuesto 30

Se disolvió una mezcla del compuesto 30b (52 mg, 0,15 mmol), 4-aminobenzonitrilo (90 mg, 0,75 mmol, Sigma-Aldrich), acetato de paladio (II) (20 mg, 0,064 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (40 mg, 0,064 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml) bajo argón. Después se añadió N,N-diisopropiletilamina (150 μ l, 0,85 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla de la reacción se agitó a 110° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el producto se aisló por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 80-100% de

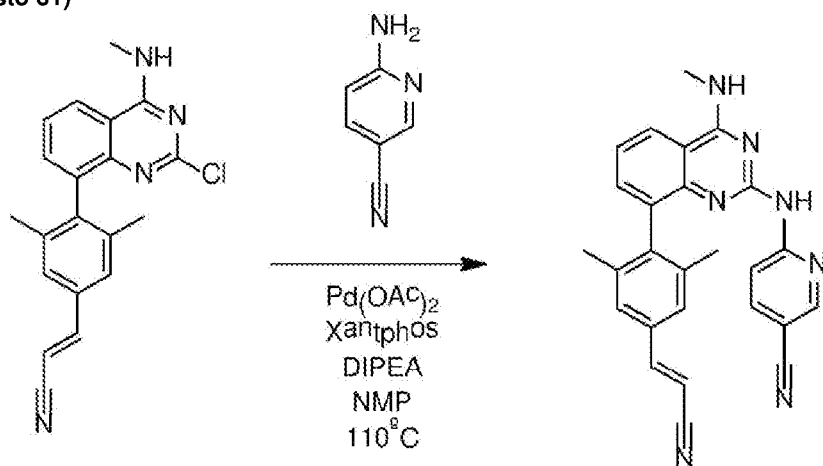
acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 0-100%, acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **30**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 1.90 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]$ 431.1979, encontrado 431.1977. LCMS (m/z) 431.2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 3.67 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 31

(E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 31



Síntesis de (E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 31)

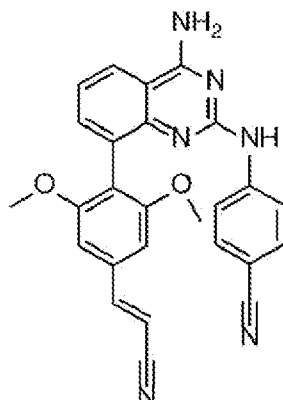


Compuesto 31

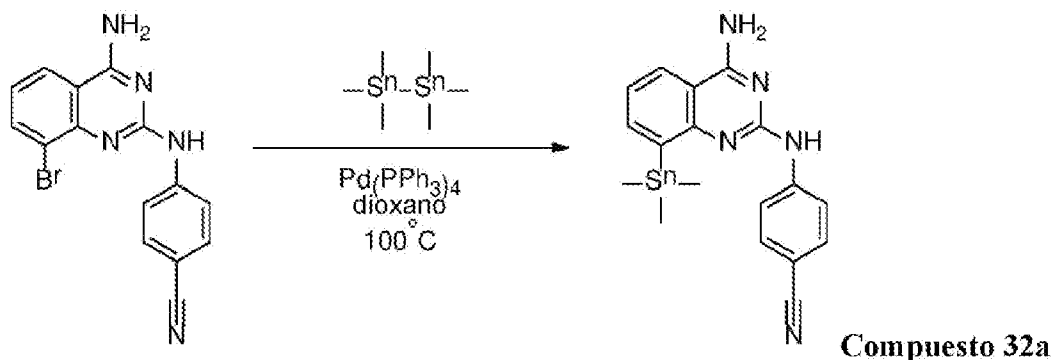
Se disolvió una mezcla del compuesto 30b (52 mg, 0,15 mmol), 6-aminonitrilo (90 mg, 0,75 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (20 mg, 0,064 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (40 mg, 0,064 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (3 ml) bajo argón. A continuación, se añadió mediante una jeringuilla *N,N*-diisopropiletilamina (150 μl , 0,85 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el producto se aisló por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 80-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 0-100%, acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título **31**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.53 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.96 (s, 6H). HRMS: (ESI+) calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_7$ $[\text{M}+\text{H}]$ 432.1931, encontrado 432.1929. LCMS (m/z) 432.2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 3.53 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 32

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 32

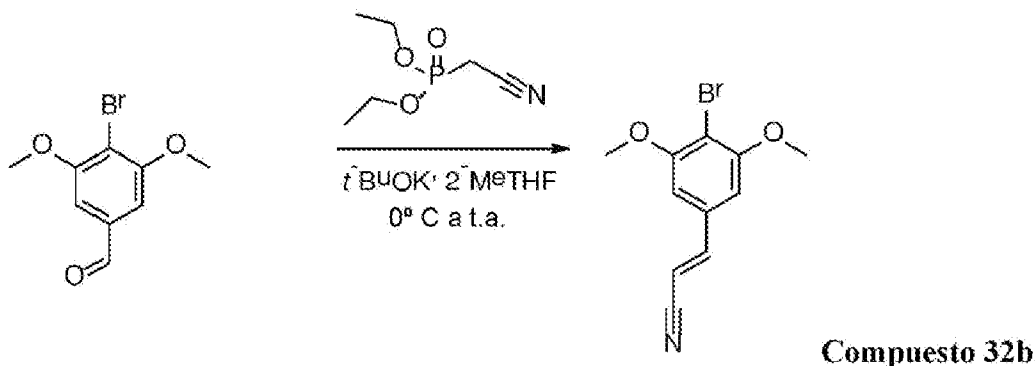


Paso 1: Síntesis de 4-((4-amino-8-(trimetilestannil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 32a)



A una mezcla de 8a (1000 mg, 2,94 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (200 mg, 0,17 mmol) en dioxano seco (5 ml) se le añadió hexametilditina (1 ml, 4,82 mmol) bajo argón. La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 14 horas bajo argón, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 25-50% de acetato de etilo en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto *del* título **32a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (bs, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 0.36 (s, 9H). LCMS (*m/z*) 424.0 [M-H], Tr = 4.84 min (LCMS método 1).

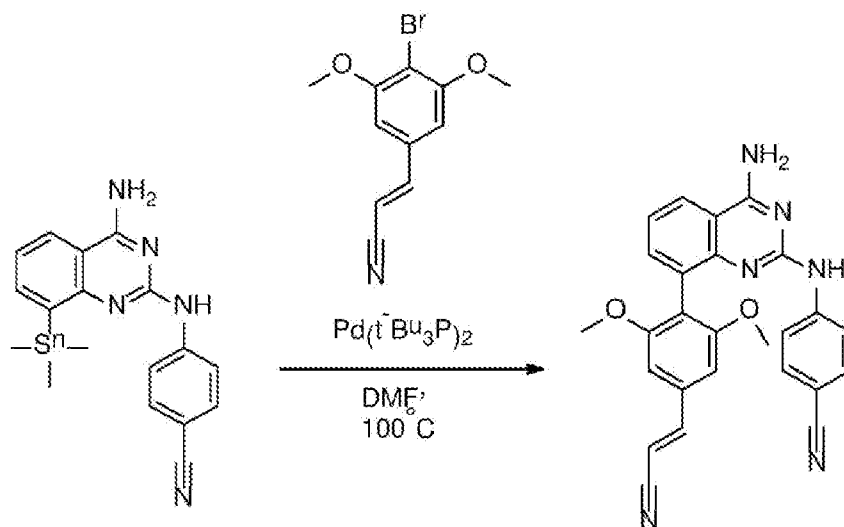
Paso 2: Síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)acrilonitrilo (compuesto 32b)



A una solución de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído (24,5 g, 100 mmol, Ark Pharm Inc., AK-34641) y dietilcanometil fosfonato (18,6 g, 105 mmol) en 2-metiltetrahidrofurfano anhidro (400 ml) se le añadió lentamente *t*-butoxido de potasio (12,3 g, 110 mmol) a 0° C bajo argón. La mezcla de la reacción se agitó vigorosamente a 0° C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de una capa de 3 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se

concentraron a presión reducida y el residuo sólido se trató en un baño sónico con una mezcla de hexano/éter dietílico (1/3) durante 3 minutos. El producto sólido se filtró y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título **32b**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 6H). LCMS (m/z) sin señal de MS, Tr 2.50 min (LCMS método 2).

Paso 3: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 32)

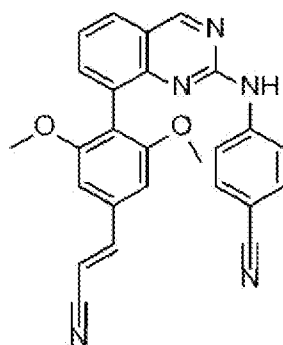


Compuesto 32

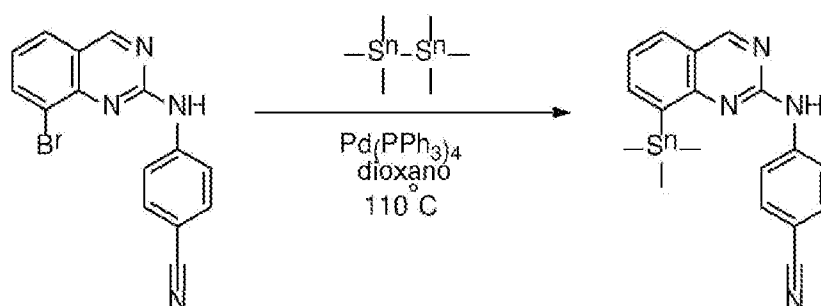
Se calentó en atmósfera de argón a 100° C durante 2 horas una mezcla de compuesto 32a (20 mg, 0,047 mmol), compuesto 32b (20 mg, 0,075 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 0-100%, acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título **32**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (bs, 1H), 9.72 - 9.53 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.58 (bs, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.76 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 6H). LCMS (m/z) 449.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr = 3.48 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 33

(E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 33



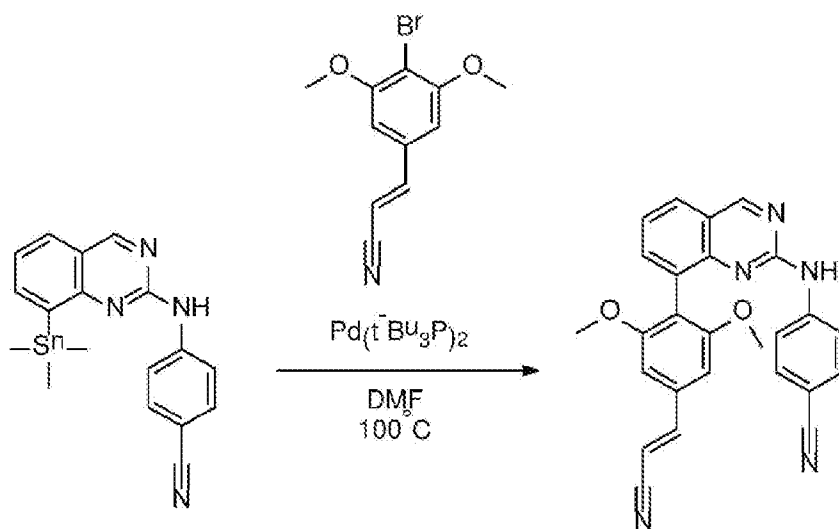
Paso 1: Síntesis de 4-((8-(trimetilestannil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 33a)



Compuesto 33a

A una mezcla de 1a (1000 mg, 3,07 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (200 mg, 0,17 mmol) en dioxano seco (5 ml) se le añadió hexametilditina (1 ml, 4,82 mmol) bajo argón. La mezcla de la reacción se calentó a 110° C durante 4 horas bajo argón, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-30% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **33a**.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 0.05 (s, 9H). LCMS (*m/z*) 409.0 [M+H], Tr = 5.54 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 33)

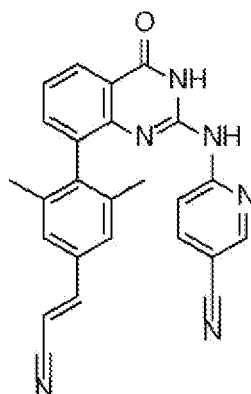


Compuesto 33

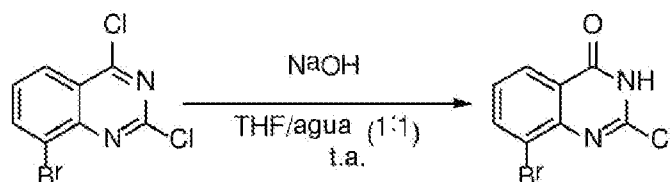
Se calentó en atmósfera de argón a 100° C durante 2 horas una mezcla de compuesto 33a (20 mg, 0,048 mmol), compuesto 32b (20 mg, 0,075 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-50% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 0-100%, acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título **33**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 3H), 7.71 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 3H), 7.21 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 433.98 [M+H], Tr = 4.39 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 34

(E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 34



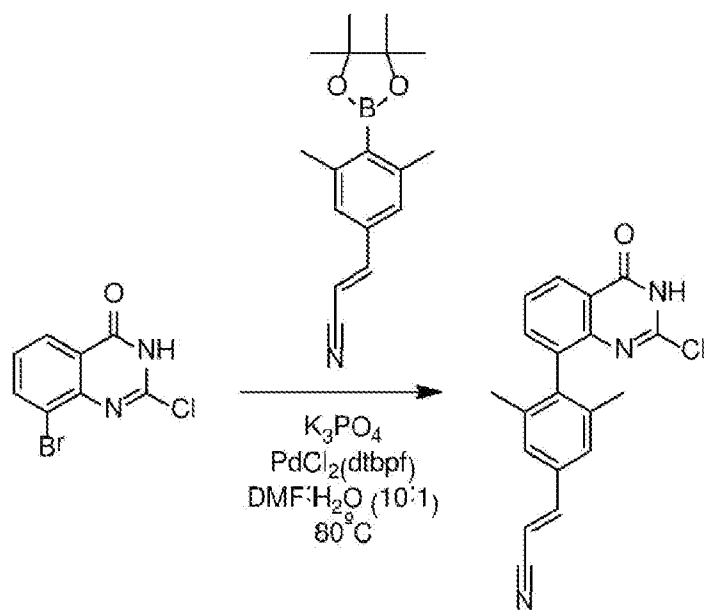
Paso 1: Síntesis de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 34a)



Compuesto 34a

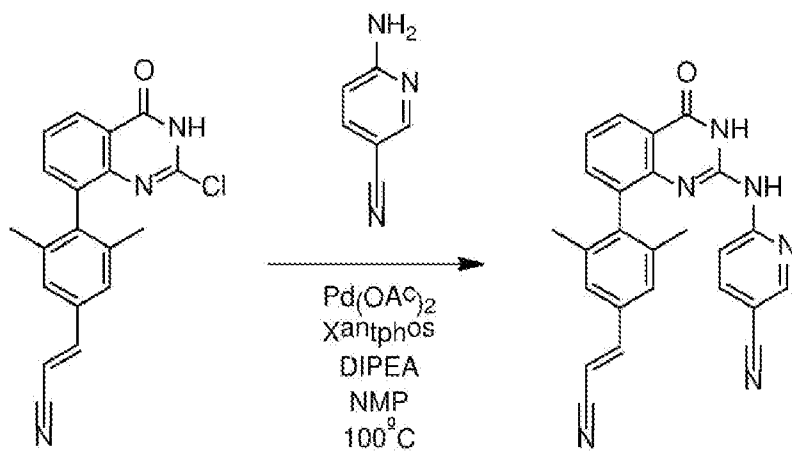
Se añadió hidróxido de sodio acuoso (30 ml, 0,2 M, 6 mmol) a una solución de 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (556 mg, 2 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Luego, la mezcla de la reacción se acidificó con ácido acético glacial a pH = 5 y se concentró a presión reducida. Se añadió agua y el producto sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título **34a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.51 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 1H). HRMS: (ESI+) calculada para C₈H₄ON₂BrClNa [M+Na] 280.9088, encontrado 280.9089. LCMS (m/z) 259.0 [M+H], Tr 3.58 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de (E)-3-(4-(2-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 34b)



Se disolvió una mezcla del compuesto 34a (74 mg, 0,28 mmol), compuesto 1c (120 mg, 0,42 mmol), monohidrato tribásico de fosfato de potasio (200 mg, 0,87 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (30 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10: 1, 3,3 ml) bajo argón y esta mezcla se agitó a 80° C durante 2 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **34b**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.30 (bs, 1H), 8.16 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 6.46 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.88 (s, 6H). LCMS (m/z) 336.1 [M+H], Tr = 4.24 (LCMS método 1).

Paso 3: Síntesis de (E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 34)

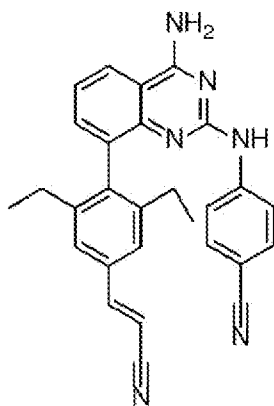


Se disolvió una mezcla del compuesto 34b (80 mg, 0,24 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (200 mg, 1,68 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (20 mg, 0,09 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-

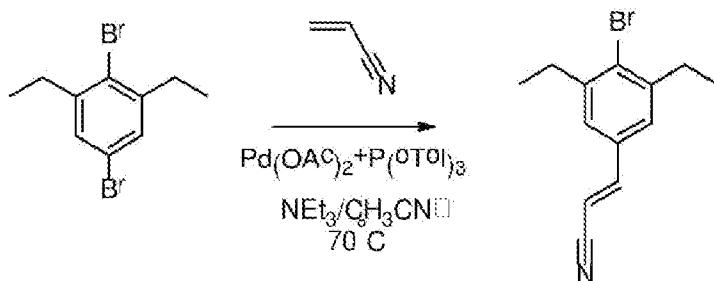
diil)bis(difenilfosfina) (100 mg, 0,17 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml) bajo argón. A continuación, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml, 5,7 mmol) mediante una jeringuilla y la mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente del 0-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna preempaquetada C-18 RediSep de 5,5 g, gradiente del 0-100% de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar la sal TFA del compuesto **34**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (bs, 1H), 10.26 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 5H), 6.51 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418.9 [M+H], Tr = 4.11 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 35

(*E*)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 35

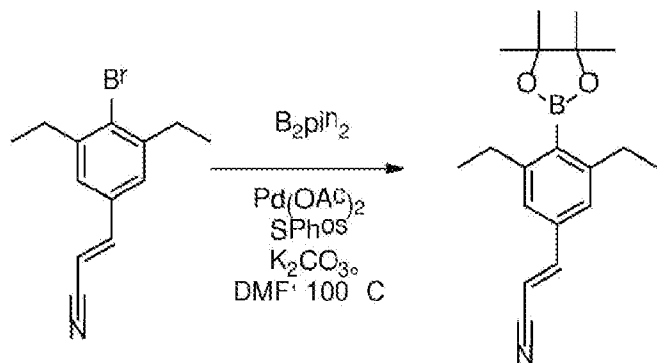


Paso 1: Síntesis de (*E*)-3-(4-bromo-3,5-dietilfenil)acrilonitrilo (compuesto 35a)

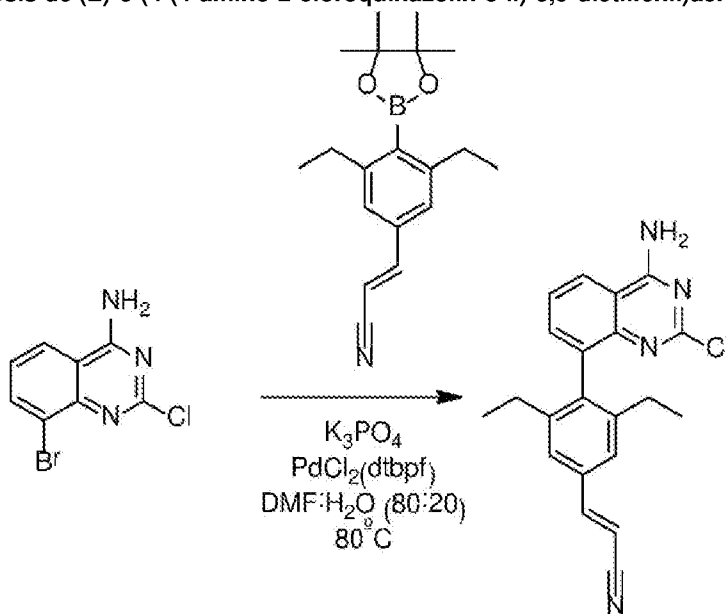


Compuesto 35a

A una solución de 2,5-dibromo-1,3-dietilbenceno (2920 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc.-034265) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se le añadió acetato de paladio (II) (224 mg, 1 mmol), acrilonitrilo (1060 mg, 20 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (913 mg, 3 mmol) y trietilamina (4 ml, 30 mmol) luego la mezcla se purgó con argón y se calentó a 70° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y el filtro se lavó con tetrahydrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó y luego se volvió a disolver con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. Esto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-20% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **35a**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.86 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). LCMS (*m/z*) sin señal de MS, Tr = 3.07 min (LCMS método 2).

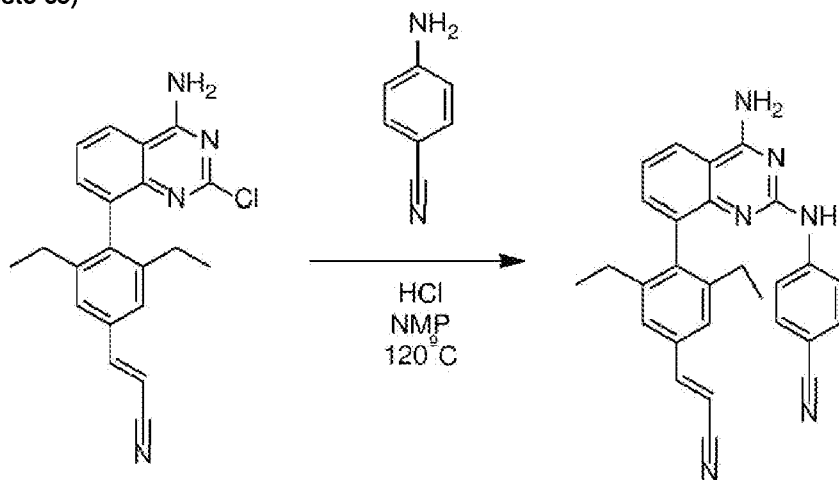
Paso 2: Síntesis de (E)-3-(3,5-dietil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilonitrilo (compuesto 35b)**Compuesto 35b**

Se purgó con argón y se calentó a 100° C durante 2 horas una mezcla del compuesto 35a (300 mg, 1,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (432 mg, 1,70 mmol), carbonato de potasio (471 mg, 3,4 mmol), acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol) y diciclohexilo (2',6')-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (SPhos, 58 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml). La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y el filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó y luego se volvió a disolver con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (50 ml). La capa de agua se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-15% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto **35b**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.85 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.38 (s, 12H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H). LCMS (*m/z*) sin señal de MS, Tr = 3.07 min (LCMS método 2).

Paso 3: Síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dietilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 35c)**Compuesto 35c**

Se disolvió una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (90 mg, 0,35 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702), compuesto 35b (130 mg, 0,42 mmol), fosfato de potasio tribásico (96 mg, 0,45 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferrocenopaladio (23 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida:agua (80:20, 5 ml) bajo argón. La reacción se calentó a 80° C durante 60 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se añadió 1 volumen equivalente de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice que se lavó con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con hexano en un baño sónico. El producto sólido se filtró y se lavó dos veces con hexano para proporcionar el compuesto del título **35c**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (bs, 2H), 8.29 (dd, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 6.52 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.01 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). LCMS (*m/z*) 363.3 [M+H], Tr = 2.68 min (LCMS método 2).

Paso 4: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 35)

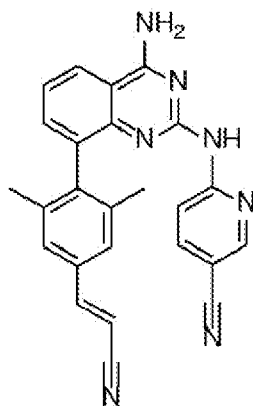


Compuesto 35

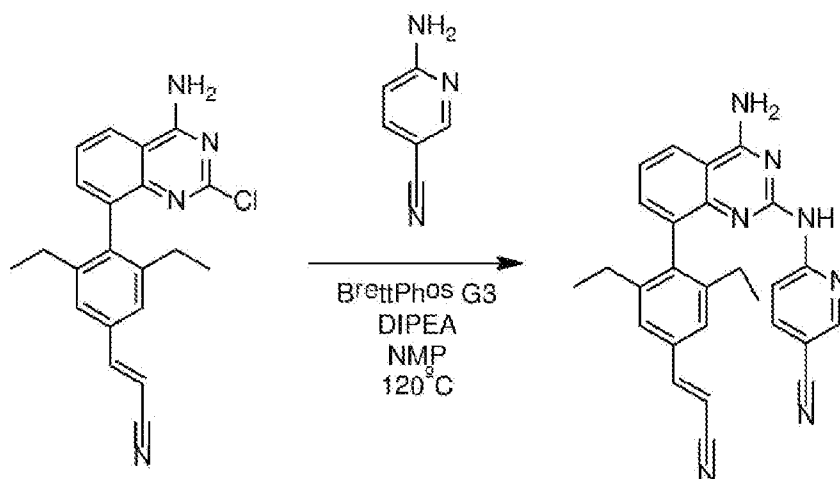
Se calentó en atmósfera de argón a 120° C durante 12 horas una mezcla del compuesto 35c (40 mg, 0,11 mmol), 4-cianoanilina (18 mg, 0,154 mmol, Sigma-Aldrich) y una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 3 µl, 0,011 mmol) en N-metil-2-pirrolidona seca (1 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa HPLC (gradiente del 0-100% de acetonitrilo en agua con un 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **35**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 - 9.84 (m, 1H), 9.82 - 8.84 (m, 2H), 8.27 (bs, 1H), 7.86 - 7.22 (m, 7H), 6.62 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.40 - 1.98 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). LCMS (*m/z*) 445.4 [M+H], Tr = 2.59 min (LCMS método 2).

EJEMPLO 36

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo - Compuesto 36



Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (compuesto 36)

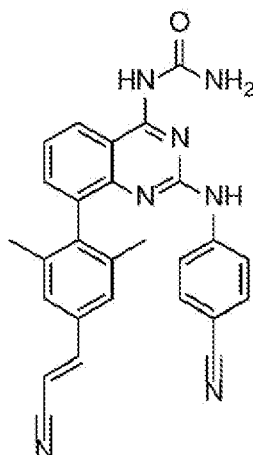


Compuesto 36

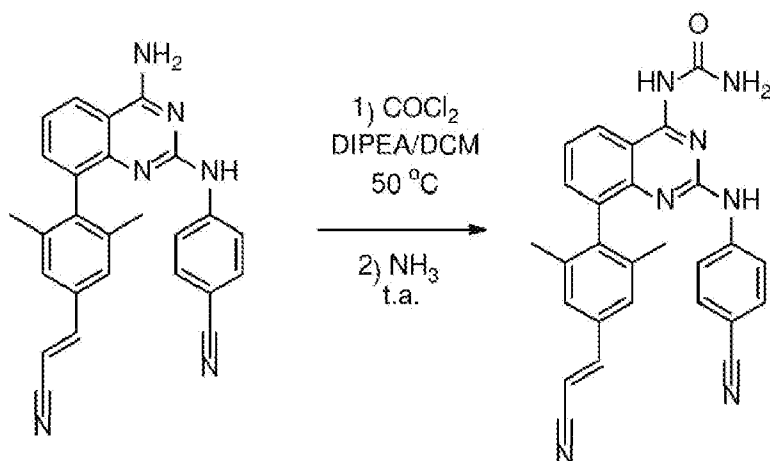
Se combinaron bajo argón el compuesto 35c (40 mg, 0,11 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (53 mg, 0,44 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (28 mg, 0,22 mmol) y metanosulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (9 mg, 0,011 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120° C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa HPLC (gradiente del 0-100% de acetonitrilo en agua con un 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal TFA del compuesto **36**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.54 (bs, 1H), 12.09 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.80 - 7.66 (m, 3H), 7.56 - 7.27 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.01 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). LCMS (*m/z*) 446.4 [*M*+*H*], *Tr* = 1.98 min (LCMS método 2).

EJEMPLO 37

(*E*)-1-(2-((4-cianofenil)amino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-4-il)urea - Compuesto 37



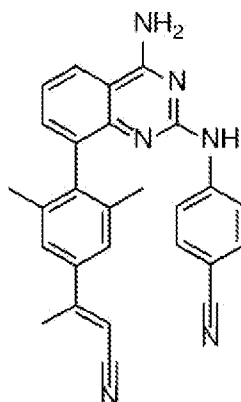
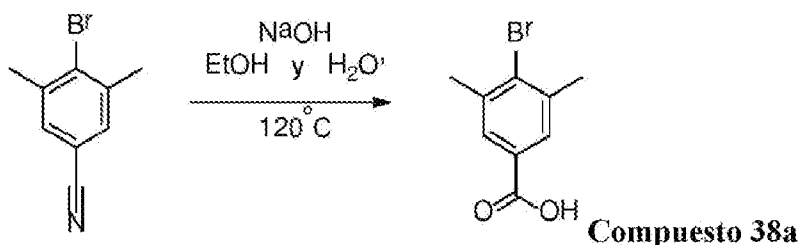
Síntesis de (*E*)-1-(2-((4-cianofenil)amino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-4-il)urea (compuesto 37)



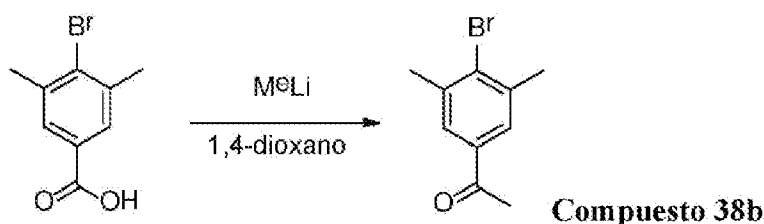
Compuesto 37

Se suspendió el compuesto 2 (42 mg, 0,10 mmol) en diclorometano seco (2 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) a la suspensión seguido de la adición gota a gota de fosgeno (0,5 ml, solución al 20% en tolueno). La mezcla se agitó a 50° C durante 1 hora. Se añadieron otra porción de *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y fosgeno (0,2 ml, solución al 20% en tolueno) a la mezcla de la reacción y esta mezcla se agitó a 50° C durante 1 hora más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió amoníaco acuoso saturado (1 ml). Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó por HPLC usando un gradiente de acetonitrilo en agua al 50-100% (columna preparativa de HPLC Phenomenex Gemini 10u, C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min) para proporcionar el compuesto del título **37**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (bs, 1H), 8.26 - 8.07 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 1.81 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 460.3 [*M*+*H*], *Tr* = 3.98 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 38

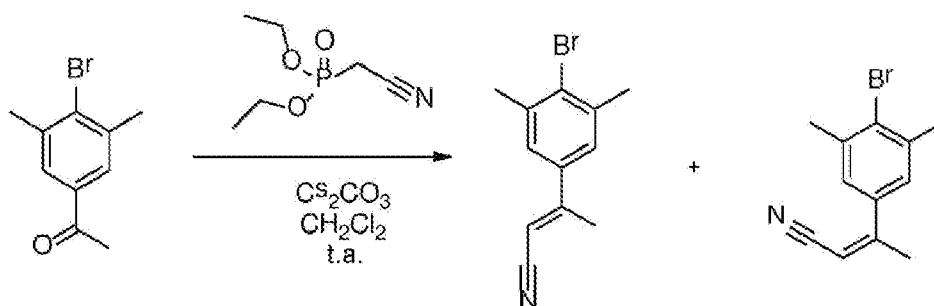
(E)-4-((4-Amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 38**Paso 1: Síntesis de ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico (Compuesto 38a)**

Se disolvió 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo (630 mg, 3 mmol, Ark Pharm Inc, AK-44760) en etanol (1 ml) y se añadió solución de hidróxido de sodio 8 M (5 ml) y esta mezcla de la reacción se agitó en un recipiente sellado a 120° C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con éter dietílico (2x 50 ml), la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (a pH=3) y se extrajo con éter dietílico (2x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **38a**. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (s, 2H), 2.41 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de 1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)etanona (compuesto 38b)

Se suspendió el compuesto 38a (100 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 ml) y se añadió metil litio (0,8 ml, solución 1,6 M en éter dietílico) gota a gota bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **38b**. LCMS (m/z) 227.0 [M+H], Tr = 4.65 min (LCMS método 1).

Paso 3: Síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)but-2-enonitrilo y (Z)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)but-2-enonitrilo (compuesto 38c y compuesto 38d)

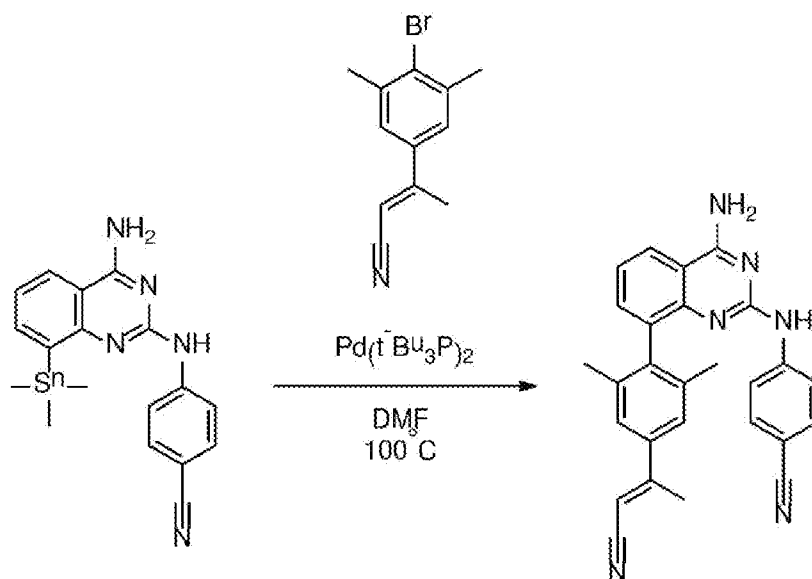


Compuesto 38c

Compuesto 38d

Se disolvieron el compuesto 38b (95 mg, 0,42 mmol) y (cianometil)fosfonato de dietilo (70 μ l, 0,40 mmol) en diclorometano seco (5 ml). Se añadió carbonato de cesio (1 g, 3,07 mmol) y la solución se concentró lentamente a presión reducida a 30° C. El sólido resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió diclorometano al residuo y los sólidos se filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-10% de acetato de etilo en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título **38c** LCMS (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 5,01 min (LCMS método 1); y el compuesto del título **38d** LCMS (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 4,48 min (LCMS método 1).

Paso 4: Síntesis de (E)-4-((4-amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 38)

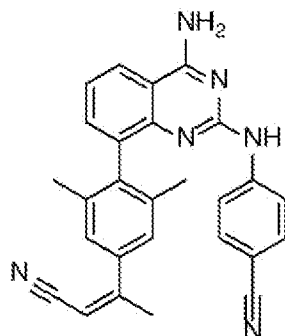


Compuesto 38

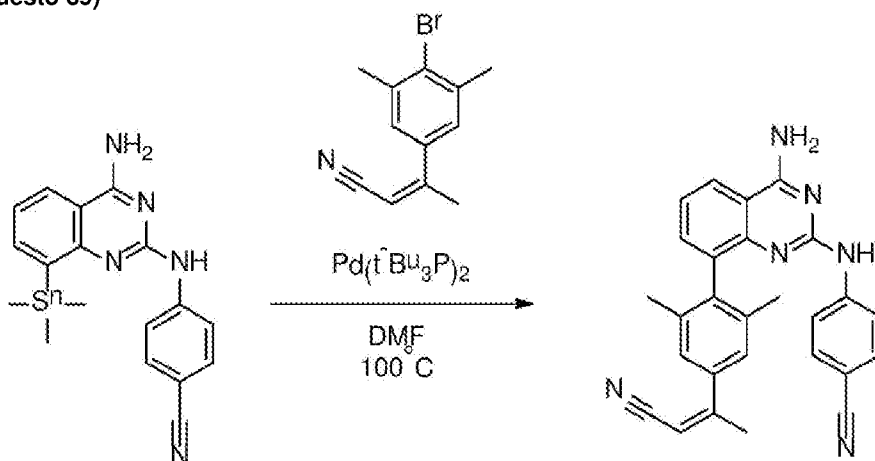
Se calentó bajo argón a 100° C durante 14 horas una mezcla de compuesto 32a (20 mg, 0,047 mmol), compuesto 38c (20 mg, 0,080 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini de 10 micras C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente del 10-100% de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **38**. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (bs, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.60 - 7.29 (m, 7H), 6.17 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (m/z) 430,9 [M+H], Tr = 3,83 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 39

(Z)-4-((4-Amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 39



Síntesis de (Z)-4-((4-amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 39)

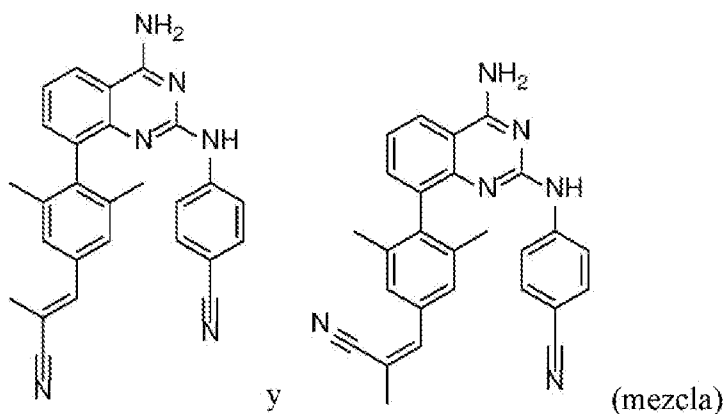


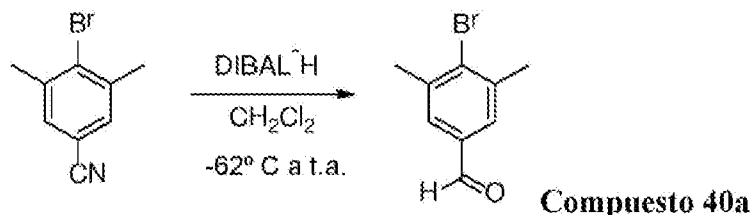
Compuesto 39

Se calentó en atmósfera de argón a 100° C durante 14 horas una mezcla de compuesto 32a (20 mg, 0,047 mmol), compuesto 38d (18 mg, 0,072 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini C18 de 10 micras, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente del 10-100% de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **38**. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (bs, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 4H), 7.62 - 7.29 (m, 5H), 5.89 - 5.79 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.97 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 430.9 [M+H], Tr = 3.76 min (LCMS método 1).

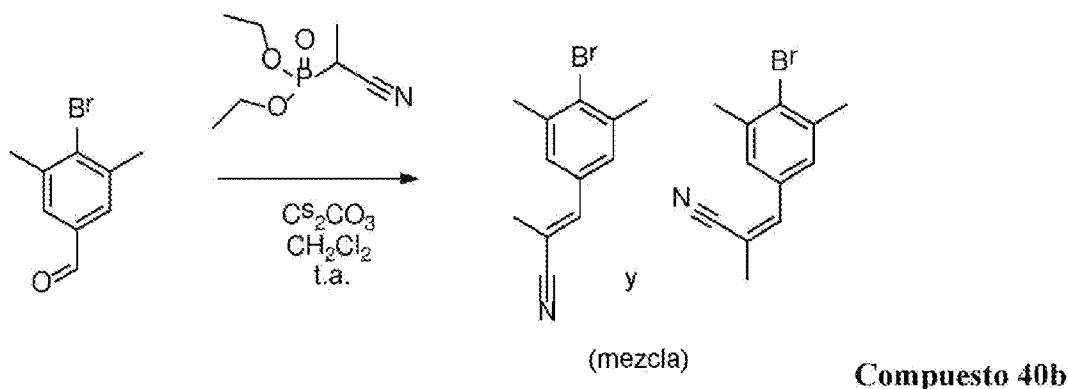
EJEMPLO 40

4-((4-Amino-8-(4-(2-cianoprop-1-en-1-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 40 (mezcla E/Z = 1/1)

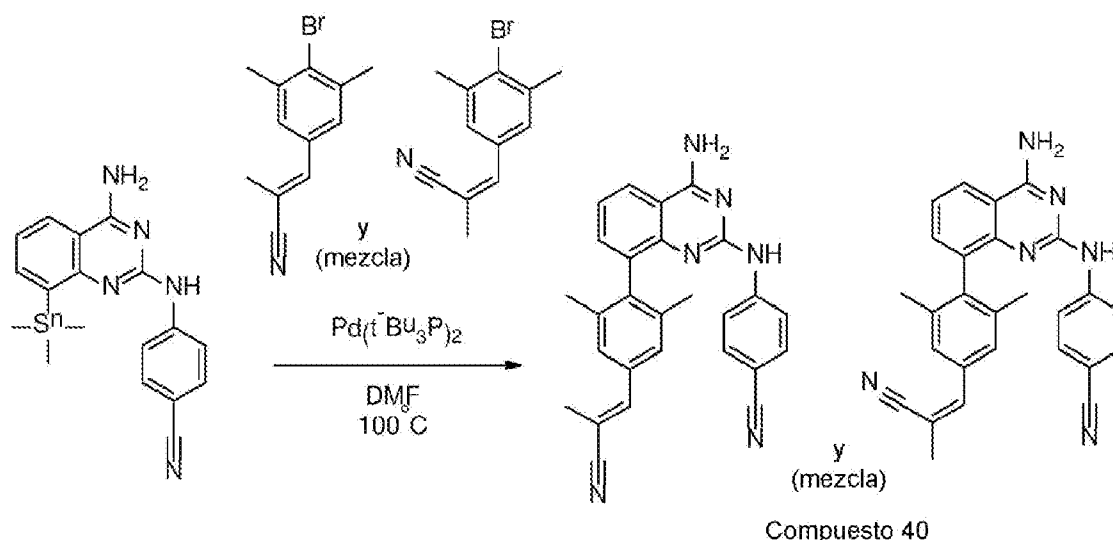


Paso 1: Síntesis de 4-bromo-3,5-dimetilbenzaldehído (Compuesto 40a)

Se enfrió a -62°C una mezcla de 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo (2 g, 9,57 mmol, Ark Pharm Inc, AK-44760) en diclorometano (25 ml). Se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 11 ml) y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eso, se añadió una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico (10 ml) y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre cloruro de calcio. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-10% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **40a**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 2.50 (s, 6H). HRMS: (TOF Cl^+) calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 212.9915, encontrado 212.9913. LCMS (m/z) 213.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4.59 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2-metilacrilonitrilo (compuesto 40b) mezcla E/Z = 1/1

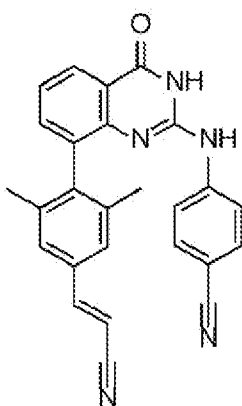
Se disolvieron en diclorometano seco (5 ml) el compuesto 40a (100 mg, 0,47 mmol) y (1-cianoetil)fosfonato de dietilo (70 μl , 0,40 mmol). Se añadió carbonato de cesio (1 g, 3,07 mmol) y la solución se concentró lentamente a presión reducida a 30°C . El sólido resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió diclorometano al residuo y los sólidos se filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 0-10% de acetato de etilo en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título **40b** como una mezcla 1:1 de isómeros E/Z. LCMS (m/z) 250.0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 5.07 and 5.10 min (LCMS método 1).

Paso 4: Síntesis de 4-((4-amino-8-(4-(2-cianoprop-1-en-1-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 40) mezcla E/Z = 1/1

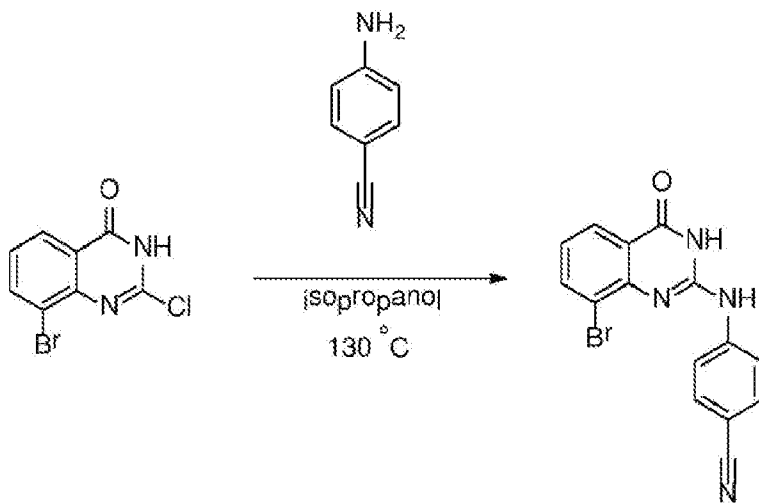
Se calentó bajo argón a 100° C durante 8 horas una mezcla del compuesto 32a (20 mg, 0,047 mmol), compuesto 40b (20 mg, 0,080 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-100% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini C18 de 10 micras, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente del 10-100% de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **40** como una mezcla 1:1 de isómeros *E/Z*. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.64 - 7.23 (m, 7H), 2.23 - 2.19 (m, 3H), 1.96 (s, 6H). LCMS (m/z) 430.8 [M+H], Tr = 3.86 min (LCMS método 1).

EJEMPLO 41

(*E*)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 41



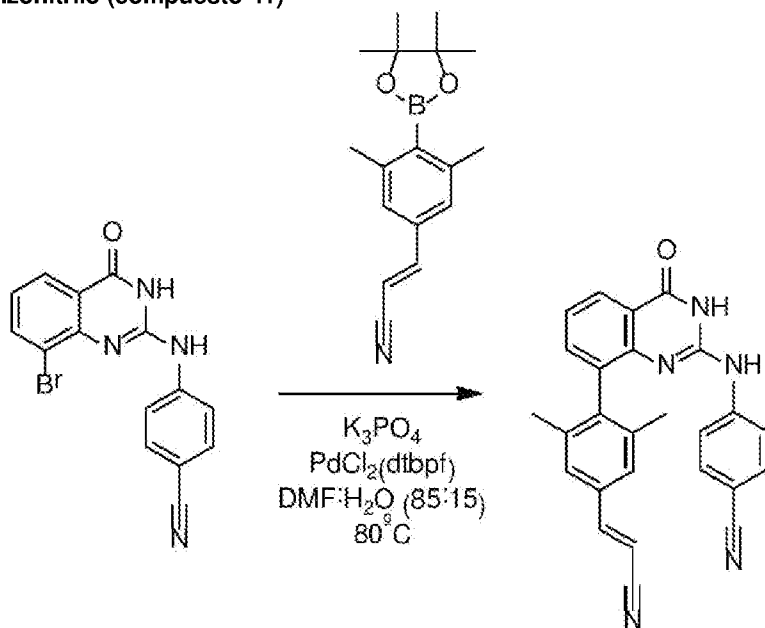
Paso 1: Síntesis de 4-((8-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 41a)



Compuesto 41a

Se calentó en microondas a 130° C durante 30 minutos una mezcla del compuesto 34a (260 mg, 1 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (130 mg, 1,1 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (10 ml). El producto sólido se filtró y se lavó con éter dietílico (3x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título **41a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H). HRMS: (ESI+) calculada para C₁₅H₁₀ON₄Br [M+H] 341.0033, encontrado 341.0033. LCMS (m/z) 341.1 [M+H], Tr 4.52 min (LCMS método 1).

Paso 2: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 41)

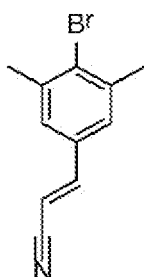


Compuesto 41

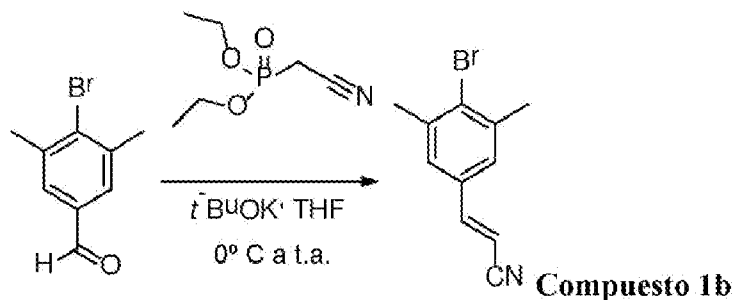
Se disolvió una mezcla de compuesto 41a (68 mg, 0.2 mmol), compuesto 1c (85 mg, 0.3 mmol), potasio fosfato tribásico (92 mg, 0.4 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-tert-butylphosfino)ferroceno paladio (26 mg, 0.04 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida:agua (85:15, 40 ml) bajo argón. La reacción se calentó a $80^\circ C$ durante 3 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 50-80% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa HPLC (gradiente del 5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar la sal TFA del compuesto 41. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.96 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 6H), 6.56 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.93 (s, 6H). LCMS (m/z) 418.3 [$M+H$], Tr = 2.72 min (LCMS método 2).

EJEMPLO 42

Síntesis alternativa de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo - Compuesto 1b



Síntesis alternativa de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 1b)

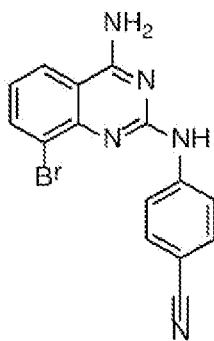


Compuesto 1b

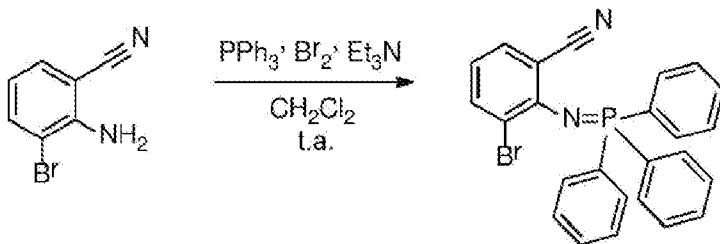
A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (266 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió *t*-butoxido de potasio (168 mg, 1,5 mmol) a 0° C con agitación durante 30 minutos. Después de eso, se añadió gota a gota el compuesto 40a (212 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se inactivó con agua. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre cloruro de calcio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 0-20% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **1b**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.84 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 6H). LCMS (*m/z*) sin señal de MS, Tr = 2.78 min (LCMS método 2).

EJEMPLO 43

Síntesis alternativa de 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo - Compuesto 8a

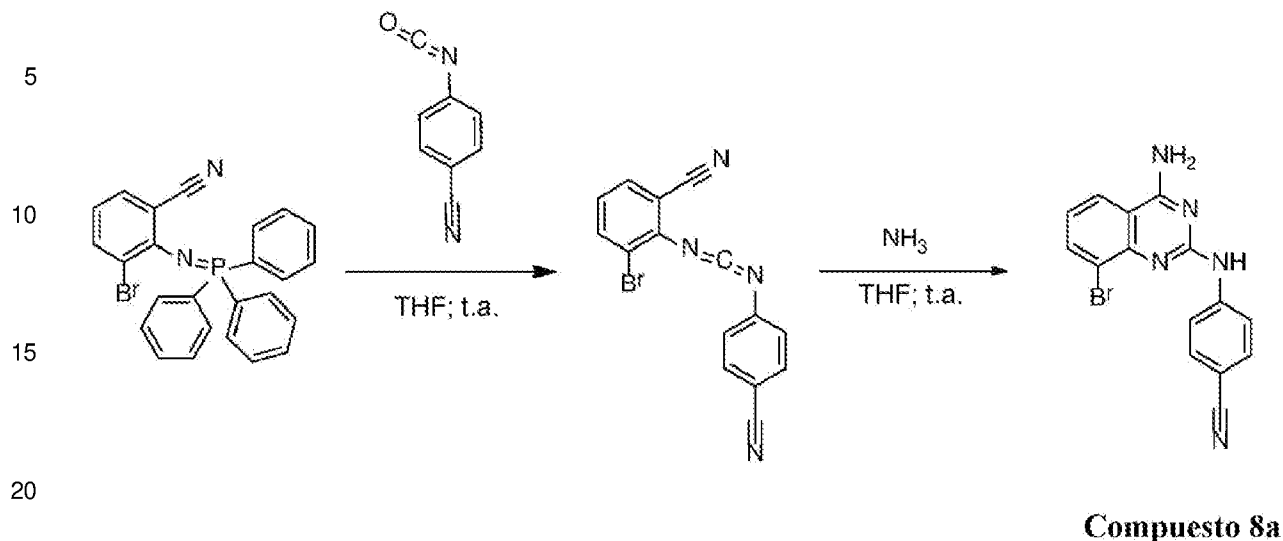


Paso 1: Síntesis de 3-bromo-2-((trifenilfosforanilideno)amino)benzonitrilo (compuesto 43a)



Compuesto 43a

Se trató lentamente una solución de trietilfosfina (10,65 g, 40,6 mmol) en diclorometano (200 ml) con bromo (6,49 g, 40,6 mmol) a 0° C durante 5 minutos. Luego se añadió trietilamina (8,22 g, 81,2 mmol) seguido de la adición de 2-amino-3-bromobenzonitrilo (4,00 g, 20,3 mmol, Abblis, AB 1000095). Luego, se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de la reacción se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-30% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **43a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 - 7.70 (m, 6H), 7.66 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 3H), 7.57 - 7.47 (m, 6H), 7.40 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 457.1 [M+H], Tr = 2.99 min (LCMS método 2).

Paso 2: Síntesis alternativa de 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 8a)

A una solución del compuesto 43a (500 mg, 1,09 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (10 ml) se le añadió 4-isocianatobenzonitrilo (173 mg, 1,20 mmol, Sigma-Aldrich) a 0° C y la mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 30 minutos. Se añadió amoníaco 2 M en isopropanol (3,3 ml, 6,6 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-40% de acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **8a**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 340.0 [M+H]⁺, Tr = 4.06 min (LCMS método 1).

Ejemplos biológicos**Ejemplo A****Selección de alto rendimiento de anti-HIV-1 RT (transcriptasa inversa)**

Los compuestos se seleccionaron en un ensayo de efecto citopático miniaturizado de alto rendimiento para actividad contra VIH-1 HBX2 (tipo salvaje) y mutantes de transcriptasa inversa de VIH-1 K103N y Y181C. En las Tablas 1 y 2 a continuación, "w.t." se refiere a los resultados de los compuestos probados con el tipo salvaje 1 y "w.t. ensayo 2" se refiere a los resultados de los compuestos probados con el tipo salvaje el mismo día que las pruebas de los compuestos con los mutantes. Por tanto, el "ensayo w.t. 2" se realizó en las mismas condiciones que el ensayo de los compuestos con los mutantes y proporciona una comparación directa con los resultados del ensayo con los mutantes.

Se generaron diluciones en serie de diez puntos de compuestos con un tamaño de paso medio logarítmico en DMSO. Se usó AZT (5 μM) como control positivo y DMSO como control negativo. Se usó el dispensador acústico Echo para suministrar 200 nl de compuesto diluido en serie en placas de ensayo de cultivo de tejido de 384 pocillos estériles. Se incubaron dos millones de células MT-4 con cada uno de los 3 virus a una MOI de 0,0005 en tubos de infección de 1 ml separados durante 1 hora a 37° C. Las células se diluyeron en medio de cultivo celular (RPMI + FBS al 10%) hasta 50.000 células/ml. Las células infectadas se añadieron a placas de ensayo de 384 pocillos que contenían compuestos diluidos en serie. Las placas de ensayo se incubaron durante 5 días en una incubadora humidificada a 37° C y 5% de CO₂. Para medir el efecto citopático del VIH, se añadieron 40 μl de Cell TiterGlo a cada pocillo y la señal de luminiscencia resultante se lee con el lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los datos se normalizaron a controles positivos y negativos en cada placa y se expresaron como % de protección CPE. Los valores de EC₅₀ se definieron como la concentración del compuesto que provocó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia y se calcularon mediante regresión no lineal usando el software Pipeline Pilot aplicando una ecuación de ajuste de cuatro parámetros (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se describen en la Tabla 1.

Tabla 1	EC ₅₀ de MT4 (nM) contra	EC ₅₀ de MT4 (nM) contra			FC contra mutante	
ID de compuesto	w.t.	w.t. ensayo 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
1	3.0	6.2	8.8	17.8	1.4	2.9
2	3.7	3.6	4.0	10.9	1.1	3.0
3	NA	12.9	12.0	50.2	0.9	3.9
4	9.2	9.8	19.1	47.0	2.0	4.8
5	1.3	1.5	2.5	12.0	1.7	8.2
6	99.3	82.6	81.1	469.5	1.0	5.7
7	122.2	116.8	130.5	>500	1.1	>4.3
8	2.7	2.8	3.7	21.7	1.3	7.8
9	3.4	3.2	3.5	10.8	1.1	3.4
10	2.8	3.0	2.9	29.3	1.0	9.8
11	4.7	4.2	5.2	126.4	1.2	29.8
12	1.8	1.8	1.7	12.5	0.9	6.9
13	3.2	4.3	5.9	27.4	1.4	6.4
14	8.1	12.7	15.1	121.9	1.2	9.6
15	22.6	33.2	72.2	179.5	2.2	5.4
16	6.3	7.5	12.5	42.6	1.7	5.7
17	229.1	189.9	150.8	>500	0.8	>2.6
18	21.9	13.1	12.1	112.3	0.9	8.6
19	27.5	29.0	30.3	79.7	1.0	2.7
20	7.0	6.6	7.1	69.9	1.1	10.5
21	10.1	10.6	10.8	187.0	1.0	17.6
22	69.3	87.5	101.4	>500	1.2	>5.7
23	8.7	NA	NA	NA	NA	NA
24	27.8	27.8	32.5	478.5	1.2	17.2
25	39.1	28.3	44.1	159.8	1.6	5.6
26	2.7	2.0	2.4	27.2	1.2	13.5
27	6.3	3.8	5.3	399.7	1.4	105.9
28	11.4	9.1	14.3	57.2	1.6	6.3
29	22.1	18.6	33.4	>500	1.8	>26.9

(continuación)

Tabla 1	EC ₅₀ de MT4 (nM) contra	EC ₅₀ de MT4 (nM) contra			FC contra mutante	
ID de compuesto	w.t.	w.t. ensayo 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
30	15.9	13.0	17.0	55.6	1.3	4.3
31	10.5	8.6	17.6	432.5	2.1	50.5
32	1.9	1.3	1.5	10.5	1.2	8.3
33	2.1	1.5	3.2	12.3	2.1	7.9
34	2.4	3.0	3.2	11.3	1.0	3.7
35	12.8	16.8	16.9	38.6	1.0	2.3
36	7.7	10.5	10.1	87.3	1.0	8.3
37	4.7	6.8	7.8	22.1	1.2	3.3
38	6.0	7.9	7.0	18.6	0.9	2.4
39	5.9	8.9	12.1	27.2	1.4	3.0
40 (mezcla de isómeros)	6.8	9.9	16.3	36.1	1.7	3.7
41	6.3	9.5	15.7	32.8	1.6	3.4
* el ensayo w.t. 2 se realizó el mismo día que en los ensayos con los mutantes K103N e Y181C.						

La selección de alto rendimiento también se realizó para nevirapina ("NPV"), rilpivirina ("RPV") y efavirenz ("EFV"). La nevirapina se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; N° de catálogo N391275). La rilpivirina se obtuvo de Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, Reino Unido; N° de catálogo KE-0036). Efavirenz se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; N° de Catálogo E425000). Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2	EC ₅₀ de MT4 (nM) contra	EC ₅₀ de MT4 (nM) contra			FC contra mutante	
Compuesto	w.t.	ensayo w.t. 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
Nevirapina ("NPV")	65.0	ND	ND	ND	ND	ND
Rilpivirina ("RPV")	0.9	1.3	1.5	3.8	1.2	3.1
Efavirenz ("EFV")	1.3	1.6	46.4	3.8	28.9	2.3
* El ensayo w.t. 2 se realizó el mismo día que los ensayos con los mutantes K103N y Y181C.						
ND: no determinado						

Se entiende que la EC₅₀ puede evaluarse mediante técnicas conocidas en la técnica. En una realización, los compuestos muestran una EC₅₀ de menos de aproximadamente 3000 nM en el tipo salvaje o en cualquiera de los mutantes de la RT del VIH, según se mide mediante el método divulgado en la sección de ensayo "selección de alto rendimiento de los mutantes anti-VIH K103N y Y181C" analizado anteriormente. En una realización, los compuestos muestran una EC₅₀ de menos de aproximadamente 1000 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM o 1 nM en el tipo salvaje o cualquiera de los mutantes del VIH RT (por ejemplo, K103N, Y181C).

Ejemplo B

Perfil de resistencia frente a mutantes de la RT (transcriptasa inversa) del VIH-1

Se probó la actividad antiviral de los compuestos frente a un panel de virus resistentes a NNRTI. Se empleó un panel de 8 virus mutantes clonales dirigidos al sitio que representan las principales vías de desarrollo de resistencia contra rilpivirina ("RPV"), efavirenz ("EFV") y nevirapina ("NPV"), que contienen mutaciones tanto simples como dobles en la transcriptasa inversa del VIH-1. Detalles y antecedentes adicionales pueden encontrarse en Janssen et al, J.

Med. Chem., 2005, 48, 1901-1909; Das et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2008, vol., 105, Nº 5, 1466-1471; y Kuroda et al., Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038/NCCHEM.1559. La retención de la potencia antiviral completa contra la mutación K103N con respecto al virus de tipo salvaje se consideró especialmente deseable ya que esta mutación está presente en un subgrupo menor de pacientes sin tratamiento previo (1,4%). Las cepas recombinantes de VIH-1 que codifican las mutaciones de transcriptasa inversa K103N, Y181C, Y188L, G190A, K103N/Y181C, L100I/Y181C, E138K o E138K/M184V se construyeron mediante mutagénesis dirigida al sitio. Los virus de tipo salvaje y mutantes se prepararon mediante la transfección de clones de ADNc basados en HXB2 provirales infecciosos en células MT-2 y la recolección de los sobrenadantes celulares. Las células MT-2 se infectaron con cepas de VIH-1 de tipo salvaje y mutantes a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,005 mediante un mezclado suave durante 3 horas a 37° C y luego se añadieron a una densidad de 16.667 células por pocillo en 50 µl de medio de cultivo celular RPMI completo (que contiene un 10% de suero fetal bovino (FBS) y un 10% de penicilina-estreptomicina) a placas de 96 pocillos que contienen 50 µl de una dilución en serie de 3 veces de compuestos de prueba en medio RPMI. Después de 5 días de incubación a 37° C en una incubadora humidificada en presencia de 5% de CO₂, se añadieron 100 µl de reactivo Cell Titer-Glo™ (Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo y se midieron las unidades relativas de luz (RLU) en un lector de placas Envision. El efecto citopático inducido por virus se determinó como un porcentaje de las mediciones de RLU de muestras con replicación viral completamente suprimida después de restar la señal de los controles no tratados (DMSO). El valor de EC₅₀ se definió como la concentración del compuesto que induce una disminución del 50% en la replicación del virus. El análisis de datos de la actividad antiviral observada en las células MT-2 se realizó con el software XL-fit™ (IDBS, Guildford, Surrey, Reino Unido) para calcular la EC₅₀ a partir de una curva de respuesta a la dosis de 8 puntos con la siguiente ecuación:

$$y = M \frac{(M - H) \times EC_{50}^n}{(EC_{50}^n + x^n)}$$

donde y = inhibición del virus, x = concentración de fármaco, M = inhibición máxima, H = inhibición mínima y n = coeficiente de Hill. Los valores de EC₅₀ (media ± desviación estándar) se calcularon a partir de por lo menos tres experimentos independientes realizados por triplicado. El nivel de resistencia se calculó como una proporción de la EC₅₀ media para cada virus mutante/WT. Los resultados se divulgan en la Figura 1 y en las Tablas 3 y 4 a continuación.

Tabla 3		Panel de resistencia biológica - cambio de veces de bajo rendimiento (FC)					
Compuesto	K103N	Y181C	L100I/Y181C	K103N/Y181C	Y188L	G190A	E138K/M184V
1	1.3	5.7	6.9	14.8	15.2	0.6	ND
2	0.9	4.0	1.6	4.1	10.0	1.6	5.0
3	1.0	3.4	1.0	3.4	13.7	ND	ND
4	1.4	4.9	5.4	12.8	16.9	ND	ND
5	1.6	15.4	18.9	208.0	174.0	ND	ND
9	1.0	5.7	4.0	14.7	11.4	ND	ND
10	0.9	11.9	3.8	19.9	53.6	ND	ND
11	2.1	154.0	85.0	157.0	161.0	ND	ND
34	1.4	3.4	1.7	12.4	18.7	ND	4.2
ND: No determinado							

El perfil de resistencia contra los mutantes de la RT del VIH-1 también se analizó para la nevirapina ("NPV"), la rilpivirina ("RPV") y el efavirenz ("EFV"). La nevirapina se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; Nº de catálogo N391275). La rilpivirina se obtuvo de Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, Reino Unido; Nº de catálogo KE-0036). El efavirenz se obtuvo de Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; Nº de Catálogo E425000). Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4	Panel de resistencia biológica - cambio de veces de bajo rendimiento (FC)						
Compuesto	K103N	Y181C	L100I/Y181C	K103N/Y181C	Y188L	G190A	E138K/M184V
Nevirapina ("NVP")	87.0	>229	>229	ND	>229	183.0	ND
Rilpivirina ("RPV")	1.0	4.6	18.1	7.7	22.8	0.8	3.0
Efavirenz ("EFV")	48.1	3.6	>200	83.5	132.5	14.8	ND
ND: no determinado							

Ejemplo C

Ensayo hERG

Células:

Para el estudio se usó la línea celular CHO de AVIVA, que expresa de manera estable los canales hERG. Las células se cultivaron en DMEM/F12 que contenía 10% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina y 500 µg/ml de G418. Antes de la prueba, las células se recogieron usando Accumax (Innovative Cell Technologies).

Soluciones:

Para los registros electrofisiológicos se usaron las siguientes soluciones:
Solución Externa: 2 mM CaCl₂; 2 mM MgCl₂; 4 mM KCl; 150 mM NaCl; 10 mM Glucosa; 10 mM HEPES; 305-315 mOsm; pH 7.4 (ajustado con NaOH 5 M.)

Solución interna: 140 mM KCl; 10 mM MgCl₂; 6 mM EGTA; 5 mM HEPES-Na; 5mM ATP-Mg; 295-305 mOsm; pH 7.25 (ajustado con KOH 1 M).

Electrofisiología:

Los registros de células completas se realizaron usando PX7000A (Axon Instruments) con tecnología SealChip™ de AVIVA. Las células se sujetaron al voltaje a un potencial de mantenimiento de -80 mV. A continuación, la corriente de hERG se activó mediante un paso de despolarización a -50 mV durante 300 ms. Este primer paso a -50 mV se usó como valor de referencia para medir la amplitud máxima de la corriente de cola. A continuación, se aplicó un paso de voltaje a +20 mV durante 5 s para activar los canales. Finalmente, un paso atrás a -50 mV durante 5 s eliminó la activación y se registró la corriente de cola de desactivación.

Manejo y diluciones de artículos de prueba:

Todos los artículos de prueba se prepararon a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM. Las soluciones se mezclaron mediante sonicación durante 20 min, seguido de agitación con vórtice vigorosa. Antes de la prueba, los compuestos se diluyeron a las concentraciones de prueba en viales de vidrio usando la solución externa. Las diluciones se prepararon no más de 20 minutos antes de su uso.

Procedimientos de electrofisiología

Después de lograr la configuración de célula completa, las células se monitorizaron durante 90 s para evaluar la estabilidad y luego se lavaron con solución externa durante 66 s. Luego se aplicó el protocolo de voltaje a las células cada 12 s durante todo el procedimiento. Solo se permitió que las células estables con parámetros de registro por encima del umbral entraran en el procedimiento de adición de fármacos.

Se aplicó una solución externa que contenía DMSO al 0,1% (vehículo) a las células para establecer un valor de referencia. Después de permitir que la corriente se estabilizara durante 3 a 10 minutos, se aplicaron artículos de prueba. Las soluciones del artículo de prueba se añadieron a las células en 4 adiciones separadas. Las células se mantuvieron en la solución de prueba hasta que el efecto del artículo de prueba alcanzó el estado estacionario, hasta un máximo de 12 min. A continuación, se añadió cisaprida 1 µM (control positivo). Finalmente, se realizó un lavado con solución externa hasta que la corriente de recuperación alcanzó el estado estable.

Análisis de los datos

El análisis de datos se realizó usando el software DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) y Origin (OriginLab Corporation). Los resultados se divulgan en la Tabla 5. Los valores mayores de la Tabla 5 indican la concentración máxima alcanzable en el ensayo (por ejemplo, los compuestos alcanzan su límite de

solubilidad).

Tabla 5.

Nº de compuesto	hERG (μM)
2	>1
9	>3
10	>3
11	>3
12	>3
13	1.3
34	>3

El ensayo hERG también se realizó para rilpivirina ("RPV"). El resultado fue 0,5 μM .

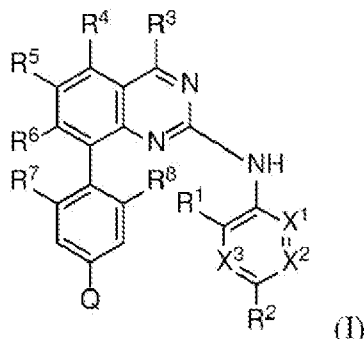
Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si hay portadores farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y el modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la puesta en práctica de la presente divulgación.

Los ejemplos divulgados en la presente describen la síntesis de los compuestos divulgados en la presente, así como los productos intermedios usados para preparar los compuestos. Debe entenderse que los pasos individuales descritos en la presente pueden combinarse. También debe entenderse que pueden combinarse lotes separados de un compuesto y luego llevarse a cabo en el siguiente paso de síntesis.

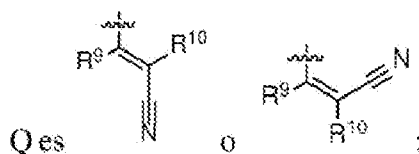
La presente divulgación proporciona referencia a varias realizaciones y técnicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones mientras se permanece dentro del alcance de la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I):



en donde



X¹, X² y X³ son cada uno independientemente N o C(R¹¹), siempre que, como máximo 2 de X¹, X² y X³ sean N;
R¹ es -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

R² es -CN;

R³ es -H, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

R⁴ es -H o -OR^a;

R⁵ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

R⁶ es -H;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno u OR^a;

R⁸ es alquilo C₁₋₆, halógeno u OR^a;

R⁹ es -H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde cada alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

R¹⁰ es -H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde cada alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

cada R¹¹ es independientemente -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroalquilo C₁₋₆, que pueden ser iguales o diferentes, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹², que pueden ser iguales o diferentes;

cada R¹² es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN o -NO₂; en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN y -NO₂, grupos, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R^a y R^b es independientemente -H, -NH₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R¹³, que pueden ser iguales o diferentes; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5-10 miembros; y

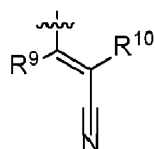
cada R¹³ es independientemente -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₆ o heterociclilo de 5-10 miembros;

en donde "arilo" se refiere a un anillo aromático simple completamente carbonado o un sistema de anillos condensado múltiple completamente carbonado en donde por lo menos uno de los anillos es aromático, en donde los sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos oxo en

cualquier porción del carbociclo del sistema de anillos condensado múltiple,
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
un portador farmacéuticamente aceptable; y

uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), rilpivirina, clorhidrato de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir+ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastina, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina +lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleukina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de elavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde Q es



3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en donde X¹, X² y X³ son cada uno CH.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde X¹, X² y X³ son C(R¹¹); cada R¹¹ se selecciona independientemente de -H, -CN, -OR^a, halógeno y alquilo C₁₋₆; y R¹ se selecciona de -H, -CN, -OR^a, halógeno y alquilo C₁₋₆.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R³ es -H, -OR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆.

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R³ es -NH₂ o -OH.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R⁴ es -H y R⁵ es -H, -OR^a, halógeno, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, o alquilo C₁₋₆.

8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son -H.

9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R⁷ o R⁸ es alquilo C₁₋₆.

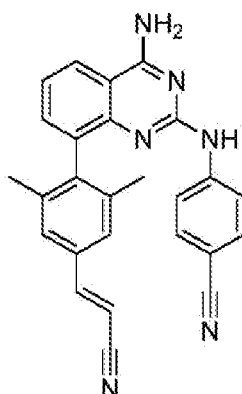
10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R⁷ y R⁸ son alquilo C₁₋₆, preferiblemente metilo.

11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R⁹ o R¹⁰ es -H o alquilo C₁₋₆.

12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde Q es



13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el compuesto de fórmula (I), o el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula:



o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica.

15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde uno de los agentes adicionales se selecciona de tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

FIGURA 1

Perfil de Resistencia

