

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 507**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 239/94** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2015 PCT/US2015/000460**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16105564**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015 E 15832711 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3237398**

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:  
**04.06.2019**

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 2 715 507 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina usados para tratar el VIH

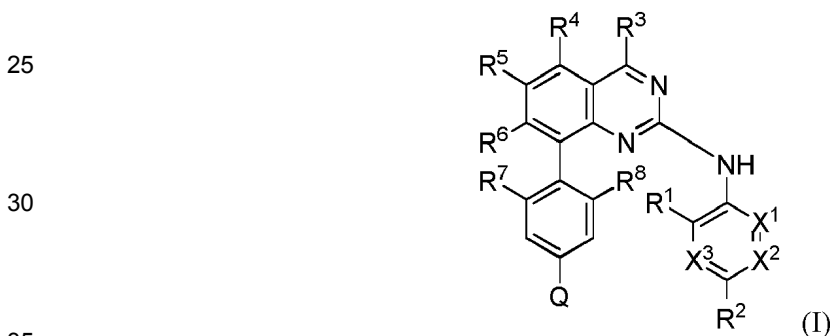
5 **Antecedentes**

Si bien se ha avanzado en el tratamiento del VIH y el SIDA, la infección por el VIH sigue siendo un problema de salud mundial. Como parte de tales tratamientos, a menudo se han empleado inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), particularmente como parte de los regímenes de tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa (TARGA). Aunque son potentes, existen inconvenientes para muchos de los NNRTI conocidos, ya que su uso se ha asociado con mutaciones en el virus del VIH que pueden generar resistencia a los fármacos. Como tal, sigue existiendo la necesidad de un mayor desarrollo de potentes NNRTI.

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

**Sumario**

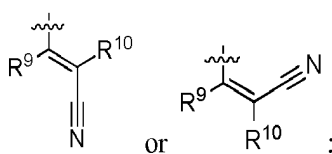
20 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (I) o un tautómero de los mismos,



en la que

Q es

40



45

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno independientemente N o C(R<sup>11</sup>), siempre que, como máximo 2 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son N; R<sup>1</sup> es -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

50

R<sup>2</sup> es -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

55

R<sup>3</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

60

R<sup>4</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

60

R<sup>5</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

65

R<sup>6</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>9</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>10</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>11</sup> es independientemente -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, que puede ser igual o diferente, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>12</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, o -NO<sub>2</sub>; en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, y -NO<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente -H, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>13</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5 a 10 miembros; y

cada R<sup>13</sup> es independientemente -CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo de 5-10 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un artículo de fabricación que comprende una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para inhibir la transcriptasa inversa en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para prevenir una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con la contracción del virus del VIH.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la divulgación actual se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por el virus del VIH en un sujeto.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección por el virus del VIH en un sujeto.

En el presente documento se describen realizaciones adicionales de la presente divulgación.

### Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra los resultados del perfil de resistencia frente a los mutantes de VIH-1 RT (transcriptasa inversa) de ciertos compuestos.

### Descripción detallada

10 La siguiente descripción se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como un ejemplo del objeto reivindicado y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de la presente divulgación se proporcionan para su conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado se pueden combinar con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

15 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica. Un guion en la parte frontal o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia para indicar el punto de unión a un grupo parental; 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 prefijo tal como "C<sub>u-v</sub>" o (C<sub>u-v</sub>) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

20 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, se pretende incluir de forma independiente el producto con el nombre comercial y el principio o principios activos del producto de nombre comercial.

30 Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, "el" incluye referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos, y así sucesivamente.

"Alquilo" como se usa en el presente documento 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 (C<sub>1-20</sub>) o un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1-10</sub>), o un grupo alquilo puede tener de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1-8</sub>)), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1-6</sub>)) o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1-4</sub>)). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propil (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propil (*i*-Pr *i*-propilo, -CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propil (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butil(*s*-Bu, *s*-butilo, -CH (CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propil (*t*-Bu, *t*-butilo, -C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH (CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentil (-CH (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH (CH<sub>3</sub>) CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexil (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexil(-CH (CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexil (-CH (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentil(-C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentil(-CH (CH<sub>3</sub>) CH (CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentil(-CH (CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentil(-C (CH<sub>3</sub>) (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentil (-CH (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butil(-C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butil(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) y octil(-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>).

45 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un solo anillo aromático de todo carbono o un sistema de anillo de carbono condensado múltiple en el que al 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 múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen aproximadamente 9 a 20 átomos de carbono en los cuales al menos un anillo es aromático y en el que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier parte del carbociclo del sistema de anillos condensados múltiples. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y en puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. También debe entenderse que cuando se hace referencia a un determinado arilo miembro de rango atómico (por ejemplo, arilo de 6-12 miembros), el rango atómico es para los átomos de anillo total (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 limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

60 "Arlalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical arilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto arilalquilo). El grupo alquilo del "arilalquilo" incluye grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)). Los grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

"Ácido borónico" se refiere al grupo  $-B(OH)_2$ .

5 "Éster del ácido borónico" se refiere a un derivado éster de un compuesto de ácido borónico. Los derivados de éster de ácido borónico adecuados incluyen los de fórmula  $-B(OR)_2$  en la que cada R es independientemente alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo. Además, los dos grupos R de  $-B(OR)_2$  se pueden tomar juntos para formar un éster cíclico, por ejemplo, teniendo la estructura



15 en la que 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 solo 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 múltiples sistemas de anillos de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, cicloalquilo incluye carbociclos multicíclicos, tales como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen aproximadamente de 6 a 12 átomos de carbono anulares, tales 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 anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y en puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Ejemplos no limitantes 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.

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

El término "heteroalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en el que 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 reemplaza es un carbono terminal con un OH, SH o N ( $R^q$ )<sub>2</sub>) en el que cada  $R^q$  es independientemente H o alquilo ( $C_1-C_6$ ). Por ejemplo, heteroalquilo ( $C_1-C_8$ ) pretende un heteroalquilo en el que uno o más átomos de carbono de un alquilo  $C_1-C_8$  es reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, O, S,  $NR^q$ , OH, SH o  $N(R^q)_2$ ), que puede ser igual o diferente. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, entre otros, metoximetilo, etoximetilo, metoxi, 2-hidroxiethyl y N, N'-dimetilpropilamina. Un heteroátomo de un heteroalquilo puede estar oxidado o alquilado opcionalmente. Un heteroátomo puede colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a los mismos,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)-CH_3$ ,  $-CH_2SCH_2CH_3$ ,  $-S(O)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CHCHN(CH_3)CH_3$ ,  $-CH_2NHCH_3$  y  $-CH_2OC(CH_3)_3$ .

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un solo anillo aromático que tiene al menos un átomo diferente al carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas de anillos condensados múltiples que tienen al menos uno de dichos anillos aromáticos, cuyos sistemas de anillos condensados múltiples se describen con más detalle a continuación. Por lo 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. Dichos anillos incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, puede condensarse con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, un naftiridinilo, tal como 1,8-naftiridinilo), heterocicloalquilos, (para formar por ejemplo un 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftiridinilo tal 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 anillo condensado múltiple. Por lo tanto, un heteroarilo (un anillo aromático único o un sistema de anillo condensado múltiple) tiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono anulares y aproximadamente 1-6 heteroátomos anulares. Tales sistemas de anillos múltiples condensados 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 anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y en puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillo condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple (como se ha definido anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillo condensado múltiple que incluye una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple y en cualquier átomo adecuado del sistema de anillo condensado múltiple, incluido un átomo de carbono y un heteroátomo

(por ejemplo, un nitrógeno). Los heteroarilos de ejemplo incluyen pero no se limitan a los mismos, 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-tetrahidroisoquinolinil benzofuranilo, bencimidazolilo y tianaftenilo.

5 "Heterocicloalquilo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un solo anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo múltiple no aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (al menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre). A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterocicloalquilo tiene de 5 a aproximadamente 20 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 14 átomos anulares, por ejemplo de 5 a 10 átomos anulares. Por lo tanto, el término incluye anillos individuales saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de aproximadamente 1 a 6 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. El término también incluye anillos individuales 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 anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espirales y en puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Los grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, azetidina, aziridina, imidazolidina, imino-oxoimidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina y similares.

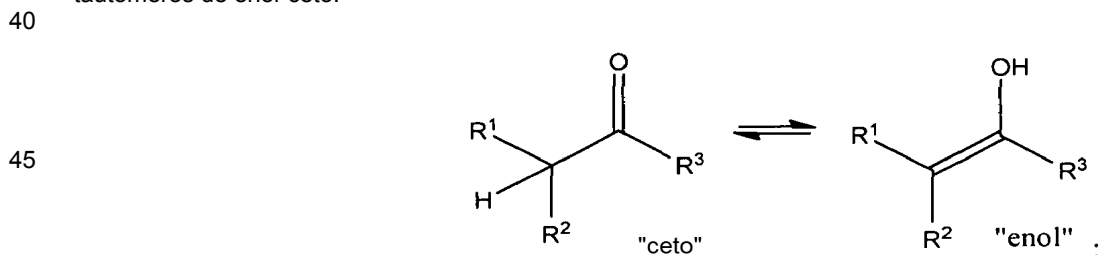
"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

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

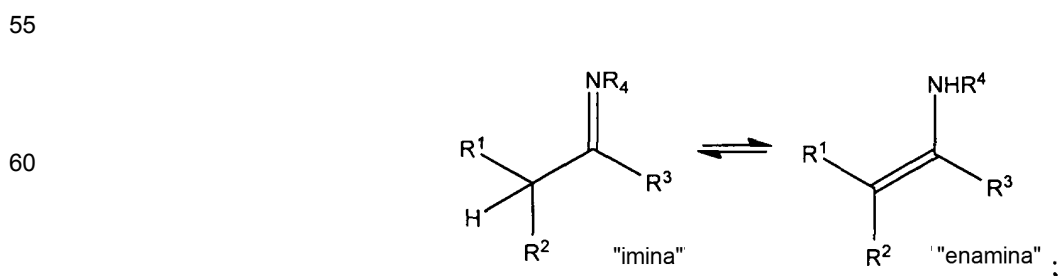
Se entiende que pueden usarse combinaciones de grupos químicos y que serán reconocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo" se referiría a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo.

30 Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no debe ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no.

35 "Tautómeros", como se usa en el presente documento, 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 lo tanto, tanto los tautómeros de migración de protones como los tautómeros de valencia están destinados y descritos, y se entiende que pueden existir más de dos tautómeros para un compuesto dado. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero no se limitan a los mismos, tautómeros de enol-ceto:



50 tautómeros de imina-enamina:



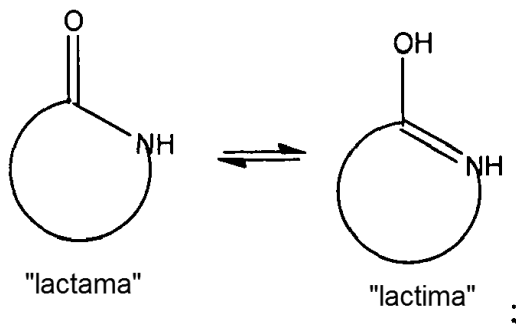
65

tautómeros de la lactama-lactima:

5

10

15

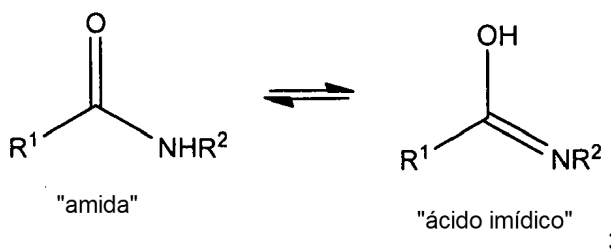


20

tautómeros de ácido amida-imídico:

25

30

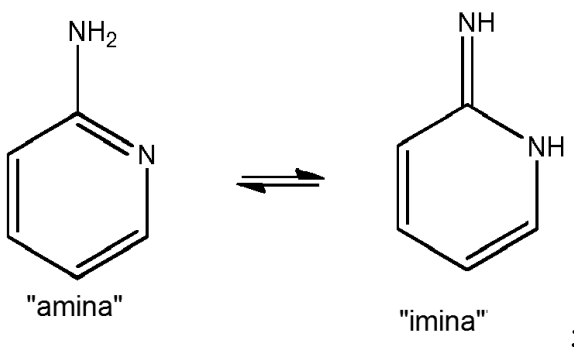


35 tautómeros de amino-imina:

40

45

50



55 y formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo de anillo unido tanto a un resto -NH- del anillo como a un resto = N- del anillo, tal como está presente en pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles (véase, por ejemplo, Smith, March's Advanced Organic Chemistry (5ª ed.), pág. 1218–1223, Wiley–Interscience, 2001; Katritzky A. y Elguero J, et al., The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press (1976)).

60 "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 veterinario o farmacéutico humano.

65 "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. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido

bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formados con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, 2 ácido naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por cualquiera un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, un sodio o potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y las sales de amonio cuaternizadas o sustituidas. Se pueden encontrar listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables 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 refiere a los seres humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, bovinos, equinos, ovinos, caprinos y porcinos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos), y similares.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "que trata" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención de un empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una realización, "tratamiento" o "que trara" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas como resultado de la enfermedad o afección y/o disminución de 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, causar 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.

Tal como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa aplazar, dificultar, retardar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diferentes periodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo tratado. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, ya que el individuo no desarrolla 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 utilizar el método. Estas comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse utilizando métodos conocidos, como confirmar el estado de VIH+ de una persona y evaluar el recuento de células T del individuo u otra indicación de desarrollo del SIDA, tal como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, las axilas o la ingle, o la presencia de una afección oportunista conocida estar asociado con el SIDA (por ejemplo, una afección que generalmente no está presente en individuos con sistemas inmunes funcionales pero que ocurre en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye aparición, recurrencia e inicio.

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

Tal como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los llamados 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 tenga 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 contraer SIDA son aquellos que tienen VIH.

Como se usa en el presente documento, 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 rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir., puede requerirse una dosis única o dosis múltiples para lograr el objetivo del tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad eficaz en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que se administra un solo agente en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes, puede ser un resultado deseable o beneficioso o se consigue. 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 de otro modo, la presente divulgación incluye todos los tautómeros de los compuestos detallados en el presente documento, incluso si solo se representa expresamente un tautómero (por ejemplo, ambas formas tautoméricas se pretenden y describen mediante la presentación de una forma tautomérica en la que 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 el tautómero de la lactima correspondiente se incluye en esta divulgación y se describe de la misma manera que si la lactima se citara expresamente ya sea sola o junto con la lactama. Cuando pueden existir más de dos tautómeros, la presente divulgación incluye todos estos tautómeros, incluso si solo se representa una forma tautomérica individual por nombre químico y/o estructura.

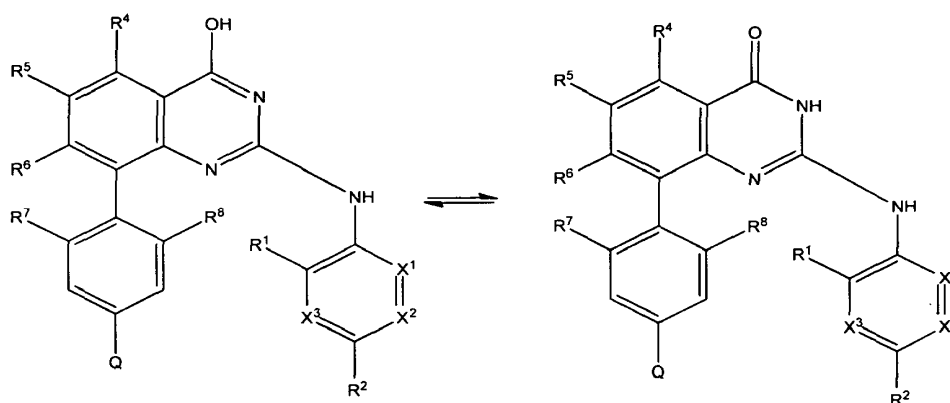
Las composiciones detalladas en el presente documento pueden comprender un compuesto de la presente divulgación en una mezcla racémica o no racémica de estereoisómeros o pueden comprender un compuesto de la presente divulgación como un isómero sustancialmente puro. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

Un experto en la técnica entenderá que esta divulgación también incluye cualquier compuesto desvelado en el presente documento que puede enriquecerse en cualquiera o en todos los átomos por encima de las relaciones isotópicas naturales con uno o más isótopos, tales como, pero sin limitarse a los mismos, deuterio ( $^2\text{H}$  o D).

También se describen compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce 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 lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la semivida de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Dichos 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 el presente documento abarcan el compuesto desvelado y todas las sales, ésteres, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y formas deuteradas farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 pueden existir dos o más formas tautoméricas para una estructura compuesta dada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I (en la que  $\text{R}^3$  es  $-\text{OH}$ ) puede existir en al menos las siguientes formas tautoméricas:



Como entienden los expertos en la técnica, pueden existir otras formas tautoméricas distintas que pretenden incluir los compuestos de Fórmula I. Algunas descripciones en el presente documento se refieren expresamente a "tautómeros de los mismos", pero se entiende que, incluso en ausencia de dicho lenguaje, se pretenden y describen los tautómeros. Además, se entiende que los compuestos de Fórmula I pueden cambiar entre varias formas tautoméricas o existir en diversas relaciones de cada forma en función del entorno particular del compuesto.

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

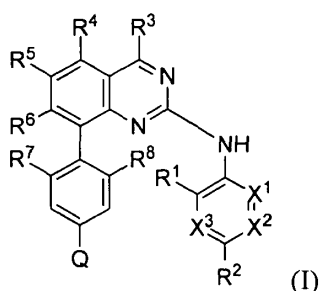
La presente divulgación incluye tanto mezclas racémicas de un compuesto de fórmula I como isómeros aislados de fórmula (I) o cualquier variación del mismo. Cuando más de un centro quiral está presente en un compuesto de la presente divulgación, algunos, ninguno, o todos los centros quirales pueden estar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

La presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I)

25

30

35



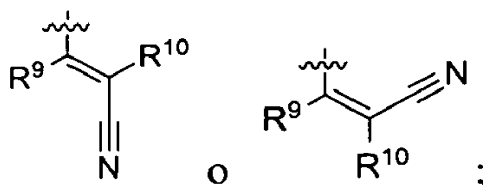
40 en la que

40

Q es

45

50



X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno independientemente N o C(R<sup>11</sup>), siempre que, como máximo 2 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son N; R<sup>1</sup> es -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>2</sup> es -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>3</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>4</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>5</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>6</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>9</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>10</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>11</sup> es independientemente -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, que puede ser igual o diferente, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>12</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, o -NO<sub>2</sub>; en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, y -NO<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente -H, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>13</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5 a 10 miembros; y

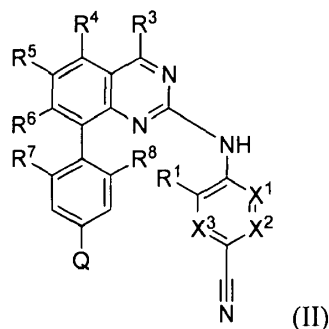
cada R<sup>13</sup> es independientemente -CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo de 5-10 miembros;

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R<sup>2</sup> es -H, -CN, -OR<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I), R<sup>2</sup> es -CN.

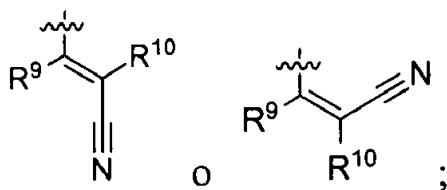
En una variación, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (II), que son compuestos de fórmula (I):



en la que

Q es

5



10

$X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son cada uno independientemente N o C( $R^{11}$ ), siempre que, como máximo 2 de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son N;  
 $R^1$  es -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

15

$R^3$  es -H, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^4$  es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

20

$R^5$  es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^6$  es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

25

$R^7$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^8$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

30

$R^9$  es -H o alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^1$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^{10}$  es -H o alquilo C<sub>1-6</sub> en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

35

cada  $R^{11}$  es independientemente -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede ser igual o diferente, en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

40

cada  $R^{12}$  es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, o -NO<sub>2</sub>; en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, y -NO<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes;

45

cada  $R^a$  y  $R^b$  es independientemente -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{13}$ , 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 a 10 miembros; y

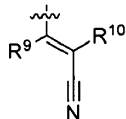
50

cada  $R^{13}$  es independientemente -CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo de 5-10 miembros;

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), Q es

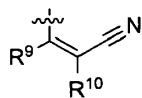


60

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), Q es

65

65



5

En ciertas realizaciones, en las fórmulas (I) y (II), X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno independientemente N o C(R<sup>11</sup>), en las que 2 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son N. En ciertas realizaciones, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno independientemente N o C(R<sup>11</sup>), en las que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es N. En ciertas realizaciones, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno independientemente N o C(R<sup>11</sup>), en las que ninguno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es N.

10

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno C(R<sup>11</sup>). En ciertas realizaciones en las fórmula (I) y (II), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno CH. En ciertas realizaciones, X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es C(R<sup>11</sup>); y X<sup>3</sup> es C(R<sup>11</sup>). En ciertas realizaciones, X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es CH; y X<sup>3</sup> es CH.

15

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es N; y X<sup>3</sup> es C(R<sup>11</sup>). En ciertas realizaciones, X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es C(R<sup>11</sup>); y X<sup>3</sup> es N. En ciertas realizaciones, X<sup>1</sup> es C(R<sup>11</sup>); X<sup>2</sup> es N; y X<sup>3</sup> es C(R<sup>11</sup>).

20

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), R<sup>1</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es -H. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo.

En ciertas realizaciones en la fórmula (I) y (II), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son C(R<sup>11</sup>); cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, halógeno, y alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>1</sup> se selecciona entre -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, halógeno, y alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, en la fórmula (I) y (II), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno C(R<sup>11</sup>), cada R<sup>11</sup> es -H; y R<sup>1</sup> es -H.

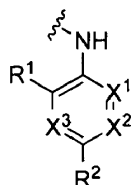
25

En ciertas realizaciones en la fórmula (I) y (II), X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es C(R<sup>11</sup>); y X<sup>3</sup> es C(R<sup>11</sup>); cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>1</sup> se selecciona entre -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es C(R<sup>11</sup>); y X<sup>3</sup> es C(R<sup>11</sup>); cada R<sup>11</sup> es -H; y R<sup>1</sup> se selecciona entre -H y alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es C(R<sup>11</sup>); y X<sup>3</sup> es C(R<sup>11</sup>); cada R<sup>11</sup> es -H; y R<sup>1</sup> es -H.

30

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),

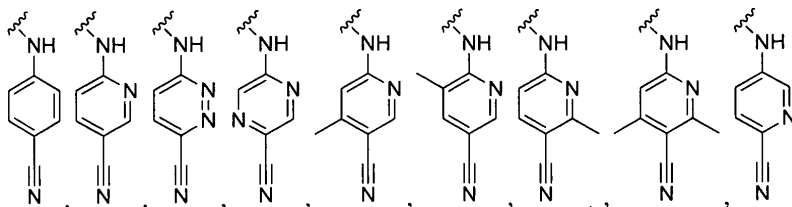
35



40

de las fórmulas (I) y (II) se selecciona entre

45

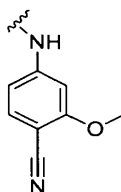


50

55

y

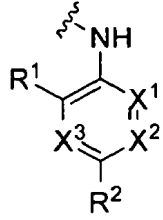
60



65

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),

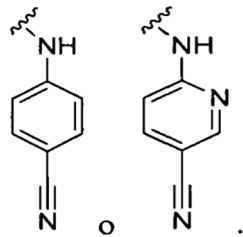
5



10

de fórmula (I) o (II) es

15

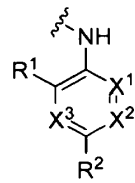


20

25

En ciertas realizaciones,

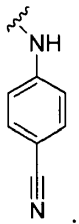
30



35

de fórmula (I) o (II) es

40

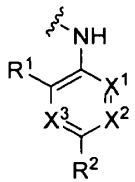


45

50

En ciertas realizaciones,

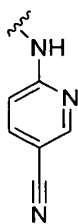
55



60

de fórmula (I) o (II) es

65



5

10

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^3$  es -H,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHC(O)NR^aR^b$ , alquilo  $C_{1-6}$ , o heteroalquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^3$  es -H,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$  o  $-NHC(O)NR^aR^b$ .

15 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^3$  es  $-NR^aR^b$  o  $-OR^a$ . En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $-NH_2$  o  $-OH$ .

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $-NR^aR^b$ . En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $-NR^aR^b$ , en la que cada  $R^a$  y  $R^b$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-6}$ , en la que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{13}$ . En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $NR^aR^b$ , en la que cada uno de  $R^a$  y  $R^b$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-6}$ .  
 20 En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $NR^aR^b$ , en la que cada uno de  $R^a$  y  $R^b$  es independientemente -H, metilo, butilo o ciclopropilmetilo. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $-NH_2$ .

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^3$  es  $-OR^a$ . En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $-OH$ .

25 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^3$  es -H. En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $-NHC(O)NR^aR^b$ . En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $-NHC(O)NH_2$ .

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^4$  es -H,  $-OR^a$ , halógeno,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHC(O)NR^aR^b$  o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es -H o  $-OR^a$

30

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^5$  es -H,  $-OR^a$ , halógeno,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHC(O)NR^aR^b$  o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^5$  es -H,  $-OR^a$ , halógeno,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$  o alquilo  $C_{1-6}$ .

35 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^6$  es -H,  $-OR^a$ , halógeno,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHC(O)NR^aR^b$  o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^6$  es -H.

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), dos de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son -H y uno de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es -H,  $-OR^a$ , halógeno,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NHC(O)NR^aR^b$  o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones, dos de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son -H y uno de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es -H,  $-OR^a$ , halógeno,  $-NO_2$ ,  $-NR^aR^b$  o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones, dos de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son -H y uno de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es -H,  $-OCH_3$ , halógeno,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , o metilo.  
 40

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son -H.

45 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-CN$  o  $-NO_2$ . En ciertas realizaciones,  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, o  $-OR^a$ .

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^8$  es alquilo  $C_{1-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-CN$  o  $-NO_2$ . En ciertas realizaciones,  $R^8$  es alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, o  $-OR^a$ .

50 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^7$  y  $R^8$  son los mismos y se seleccionan entre alquilo  $C_{1-6}$ , heteroalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $-OR^a$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ . En ciertas realizaciones,  $R^7$  y  $R^8$  son iguales y se seleccionan entre alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno o  $-OR^a$ .

55 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^7$  y  $R^8$  son alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^7$  y  $R^8$  son metilo.

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^7$  y  $R^8$  son  $-OR^a$ . En ciertas realizaciones,  $R^7$  y  $R^8$  son  $-OCH_3$ .

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^7$  y  $R^8$  son halógeno. En ciertas realizaciones,  $R^7$  y  $R^8$  son flúor.

60 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^9$  es -H o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones,  $R^9$  es -H o metilo.

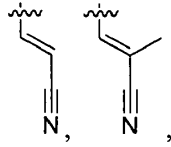
En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^{10}$  es -H o alquilo  $C_{1-6}$ . En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II),  $R^{10}$  es -H o metilo.

65

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), R<sup>9</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>10</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es -H o metilo; y R<sup>10</sup> es -H o metilo. En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son -H.

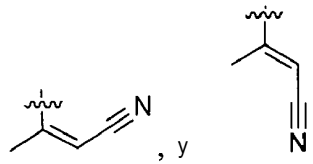
5 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), Q se selecciona entre

10



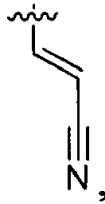
15

20



25 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), Q es

30



35

Se entiende que cualquier variable para Q de las fórmulas (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R<sup>3</sup> en las fórmulas (I) y (II), igual que si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de las fórmula (I) y (II), Q es

40

45



50

y R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>. En otra variación, Q es

55

60



65



y R<sup>3</sup> es -OH.

5 Se entiende que cualquier variable para R<sup>7</sup> de las fórmulas (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R<sup>3</sup> en las fórmulas (I) y (II), igual que si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de las fórmula (I) y (II), R<sup>7</sup> es metilo y R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>. En otra variación, R<sup>7</sup> es metilo y R<sub>3</sub> es- OH.

10 Se entiende que cualquier variable para R<sup>8</sup> de las fórmulas (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R<sup>3</sup> en las fórmulas (I) y (II), igual que si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de las fórmula (I) y (II), R<sup>8</sup> es metilo y R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>. En otra variación, R<sup>8</sup> es metilo y R<sub>3</sub> es- OH.

15 Se entiende que cualquier variable para R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> de las fórmulas (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R<sup>3</sup> en las fórmulas (I) y (II), igual que si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de las fórmula (I) y (II), R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H; y R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>. En otra variación, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H; y R<sup>3</sup> es -OH.

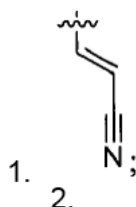
20 Se entiende que cualquier variable para X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> de las fórmulas (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R<sup>3</sup> en las fórmulas (I) y (II), igual que si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de las fórmula (I) y (II), X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno CH; y R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>. En una variación de las fórmula (I) y (II), X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es CH; y X<sup>3</sup> es CH; y R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>. En otra variación X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es CH; y X<sup>3</sup> es - CH; y R<sup>3</sup> es -OH. En otra variación, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno CH; y R<sup>3</sup> es -OH.

25 Se entiende que cualquier variable para R<sup>1</sup> de las fórmulas (I) y (II) se puede combinar con cualquier variable de R<sup>3</sup> en las fórmulas (I) y (II), igual que si todas y cada una de las combinaciones se enumeraran específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación de las fórmula (I) y (II), R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>. En otra variación, R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es- OH.

30 En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), cuando R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>, los compuestos pueden tener una cualquiera o más de las siguientes características estructurales:

- 35 a) X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno CH;  
 b) R<sup>7</sup> es metilo;  
 c) R<sup>8</sup> es metilo;  
 d) Q es

40



45

y  
 e) R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H.

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

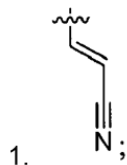
55

En ciertas realizaciones en las fórmulas (I) y (II), cuando R<sup>3</sup> es -OH, los compuestos pueden tener una o más de las siguientes características estructurales:

- 60 a) X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es CH; y X<sup>3</sup> es CH;  
 b) R<sup>7</sup> es metilo;  
 c) R<sup>8</sup> es metilo;  
 d) Q es

65

5



10

y  
e) R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H.

15

En una variación, los compuestos se ajustan al menos a una de las características (a)–(e). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones a todas) las características (a)–(e). En una variación en particular, los compuestos se ajustan a la característica (a). En otra variación en particular, 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) a (e).

20

En ciertas realizaciones de las fórmulas (I) y (II), cuando Q es

25



30

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

35

- a) X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno CH o X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es CH; y X<sup>3</sup> es CH;
- b) R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub> o -OH;
- c) R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son metilo;
- d) R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H.

40

En una variación, los compuestos se ajustan al menos a una de las características (a)–(d). En otra variación, los compuestos se ajustan a dos o más (y en ciertas variaciones a todas) las características (a)–(d). En una variación en 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 en particular, 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).

45

La presente divulgación se refiere a los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

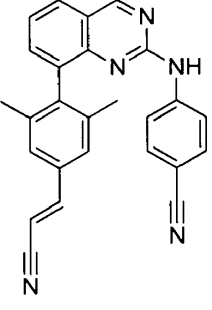
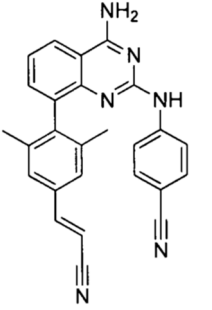
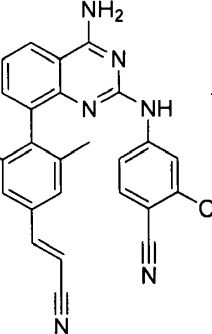
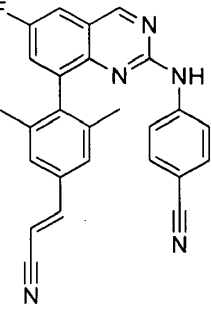
45

50

55

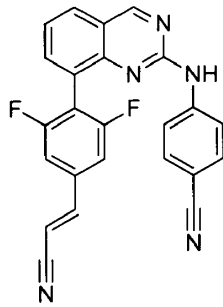
60

65

Estructura	ID del compuesto
	1
	2
	3
	4

(Continuado)

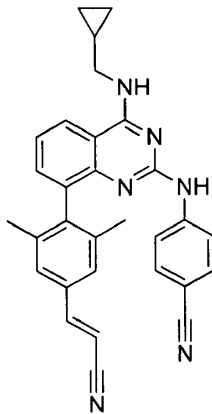
5



5

10

15

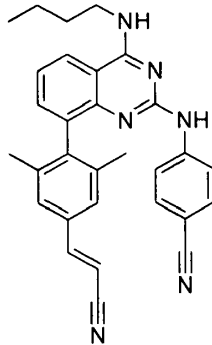


6

20

25

30

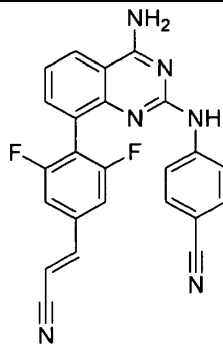


7

35

40

45



8

50

55

60

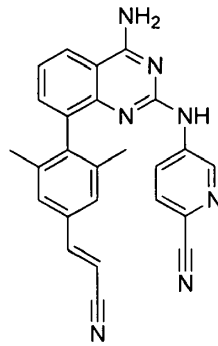
65

(Continuado)

5

10

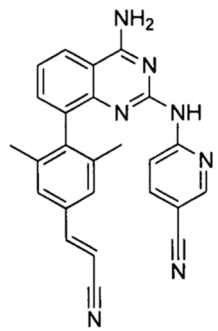
15



9

20

25

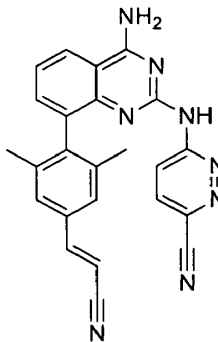


10

30

35

40

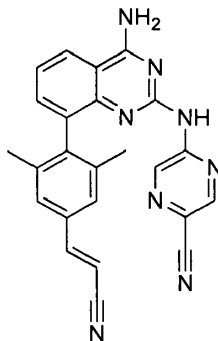


11

45

50

55



12

60

65

(Continuado)

5

10

15

20

25

30

35

40

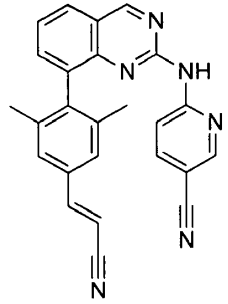
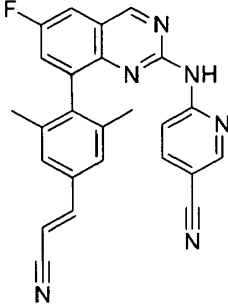
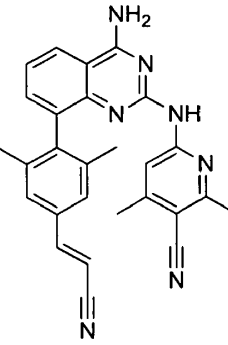
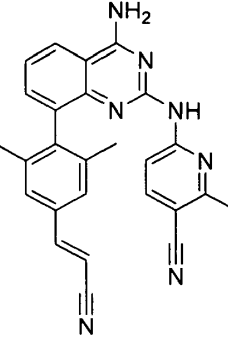
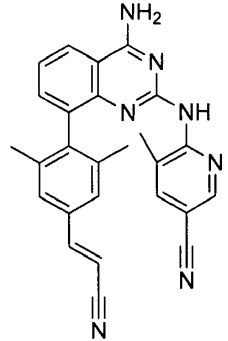
45

50

55

60

65

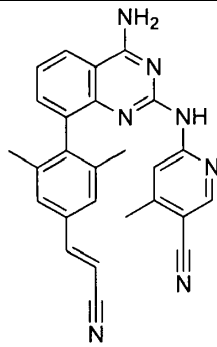
	<p>13</p>
	<p>14</p>
	<p>15</p>
	<p>16</p>
	<p>17</p>

(Continuado)

5

10

15

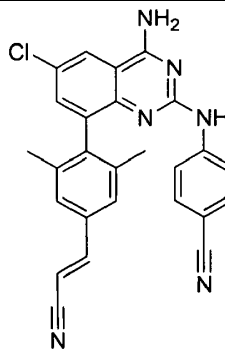


18

20

25

30

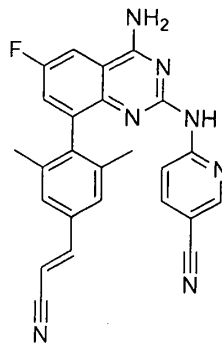


19

35

40

45

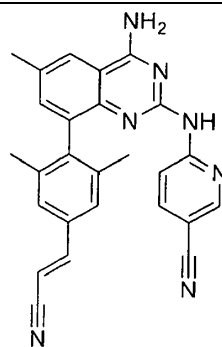


20

50

55

60



21

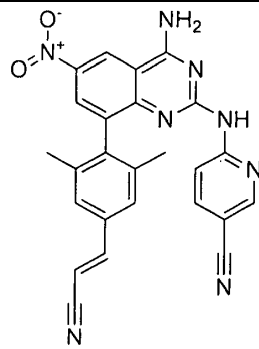
65

(Continuado)

5

10

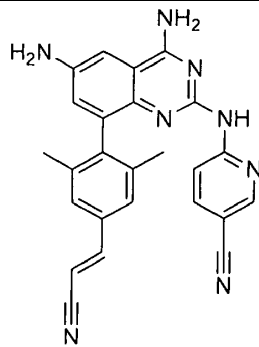
15



22

20

25

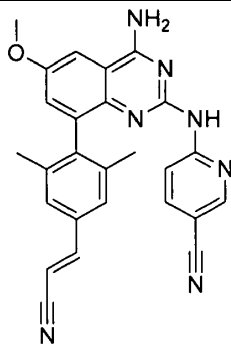


23

30

35

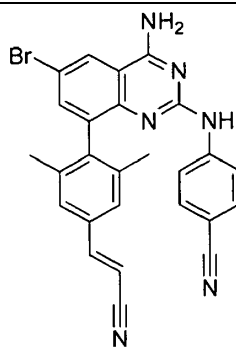
40



24

45

50

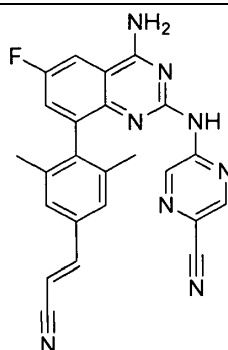


25

55

60

65

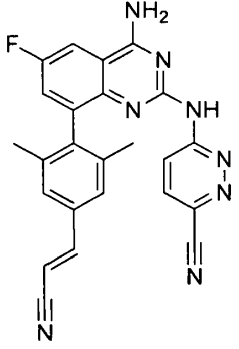
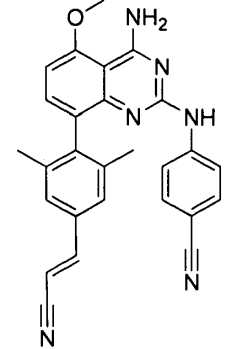
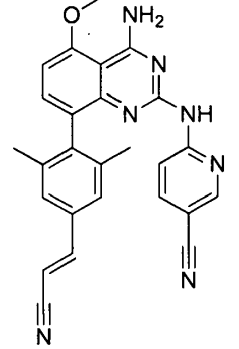
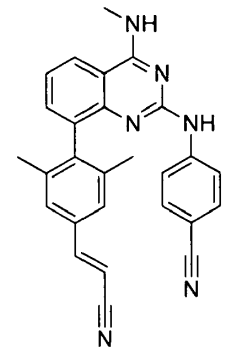


26



(Continuado)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

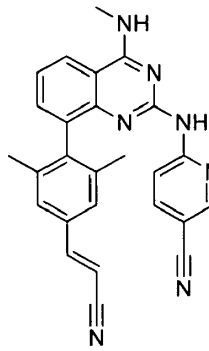
	<p>27</p>
	<p>28</p>
	<p>29</p>
	<p>30</p>

(Continuado)

5

10

15

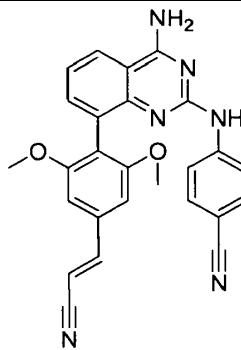


31

20

25

30

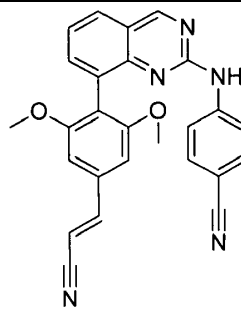


32

35

40

45

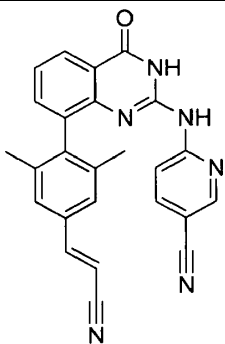


33

50

55

60



34

65

(Continuado)

5

10

15

20

25

30

35

40

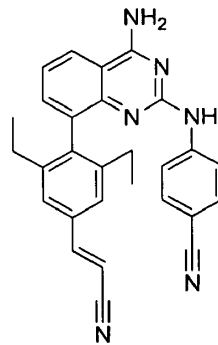
45

50

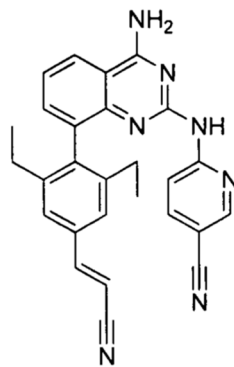
55

60

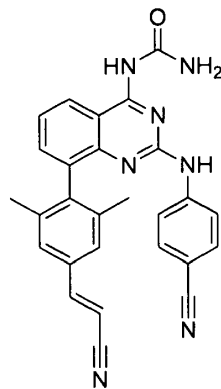
65



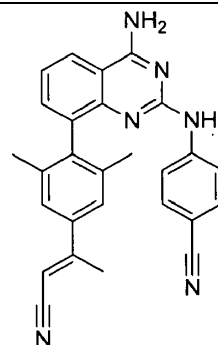
35



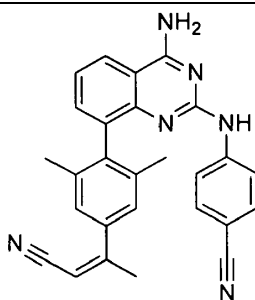
36



37



38



39

(Continuado)

5

10

15

20

25

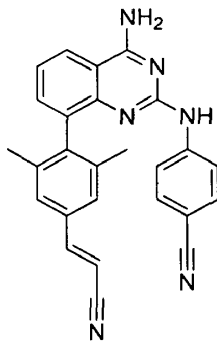
30

La presente divulgación se refiere al siguiente compuesto o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

35

40

45



40

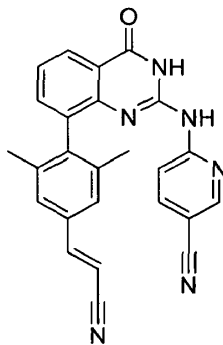
50

55

60

65

La presente divulgación se refiere al siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



41

y a tautómeros del mismo, tales como



### Composiciones farmacéuticas

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos desvelados en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse con vehículos convencionales (por ejemplo, principio inactivo o material excipiente) que puede seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes, incluidos deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas pueden prepararse en forma estéril y cuando están destinadas a ser administradas mediante una administración diferente a la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes como los que se exponen 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 tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmeltilcelulosa, 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 de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero generalmente es de aproximadamente 7 a 10.

Si bien es posible que los principios activos se administren en solitario, puede ser preferible presentarlos como composiciones farmacéuticas. Las composiciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más vehículos aceptables y, opcionalmente, 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 vehículo farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. El vehículo o vehículos son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y son fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las composiciones incluyen las adecuadas para diversas vías de administración, incluida la administración oral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más ingredientes inactivos (por ejemplo, un portador, excipiente farmacéutico, etc.). Las composiciones pueden prepararse asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. 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 el presente documento que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria), incluyendo, aunque sin limitaciones, cápsulas, sellos o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden uno o más compuestos desvelados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se usa para uso oral se pueden preparar, por ejemplo comprimidos, troscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a 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, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para fabricar comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de

calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas, incluida la microencapsulación, para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

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

En ciertas realizaciones, una composición que comprende un principio activo desvelado en el presente documento (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 principio activo. Por lo tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, lento, obstaculizar o retardar) el metabolismo de un compuesto de fórmula (I) o cualquier otro principio 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 el presente documento en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, lento, obstaculizar o retardar) el metabolismo de un compuesto de fórmula (I) o cualquier otro principio activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de una cualquiera de fórmula (I).

#### Procedimientos de uso

En el presente documento se desvela un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH en un individuo que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado por VIH. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones de los métodos desvelados en el presente documento, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al individuo por separado, secuencial o simultáneamente con otro principio activo para tratar el VIH, tal como compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápsida y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, se desvela un método para tratar o prevenir una infección viral del VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

En ciertas realizaciones, se desvela 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 ser humano), que comprende administrar al individuo un compuesto de cualquier fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se desvela un método para prevenir una infección del VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al individuo un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el individuo está en riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con la contracción del virus del VIH.

En ciertas realizaciones, se desvela un método para tratar una infección del VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo.

En ciertas realizaciones, se desvela un método para tratar una infección por VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad

5 terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo compuesto por compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, y sus combinaciones.

10 En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica de una infección viral de VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus VIH (por ejemplo, VIH – 1) o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un ser humano).

15 En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral del VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un humano). Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

20 En ciertas realizaciones, se desvela el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por el virus del VIH en un individuo (por ejemplo, un ser humano). En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus del VIH.

25 En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en necesidad del tratamiento. En ciertas realizaciones, en los métodos de uso, la administración es a un individuo (por ejemplo, un ser humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA.

30 En el presente documento se desvela un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. En una realización, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en un método para tratar una infección viral del VIH o la replicación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un individuo (por ejemplo, un sr humano).

35 En el presente documento también se desvela un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir el VIH en un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado por VIH. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un individuo en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el individuo que lo necesita es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

40 En el presente documento también se desvela un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento terapéutico o para retrasar la aparición del SIDA.

45 En el presente documento también se desvela un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

50 En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar 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**

55 Uno o más compuestos desvelados en el presente documento que son de Fórmula (I) (también denominados ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier vía apropiada para la afección 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 afección del receptor. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

### **Régimen de dosificación**

60 El compuesto, como un compuesto de Fórmula (I), puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación efectivo durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, a al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra según una pauta diaria o intermitente durante la vida del individuo.

La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de Fórmula (I) se puede ajustar a lo largo del tratamiento, según el criterio del médico que lo administre.

- 5 El compuesto se puede administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

10 Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) se puede administrar 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, tal como 75 mg a 100 mg del compuesto.

### Combinaciones

15 En ciertas realizaciones, se desvela un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se desvela un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

25 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

30 En el presente documento también se desvela un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro principio activo para tratar el VIH, para uso en un método para tratar o prevenir el VIH. En una realización, el otro principio activo para tratar el VIH se selecciona entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

40 En el presente documento también se desvela un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir el VIH, en el que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con otro principio activo para tratar el VIH. En una realización, el otro principio activo para tratar el VIH se selecciona entre el grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

50 Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar 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 75 mg a 100 mg de compuesto).

55 En una realización, se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 En una realización, se desvelan kits que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

65 En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH en el sitio no catalítico (o alostérico), inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir,



inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión a CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia (por ejemplo, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores del proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC) e inhibidores de BRD4), compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos que rompen la cápside, Inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias basadas en el sistema inmunitario (por ejemplo, moduladores de Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores de tipo toll, agonistas de IL-15), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (por ejemplo, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados de Fab), incluidos aquellos dirigidos contra la gp120 o gp41 del VIH, fármacos de combinación para el VIH, inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de la IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína DISULFURO isomerasa, antagonistas de los receptores del complemento C5a, inhibidores de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen *vif* del VIH v, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa-3 de linaje mixto(MLK-3), inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, Inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene dominios COMM, inhibidores de la ribonucleasa H Del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la no integrina 1 de sujeción ICAM-3 dendrítica, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores H del factor del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimulantes de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la PI3K, compuestos como los desvelados en los documentos WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) and WO 2012/003498 (Gilead Sciences) and WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para tratar el VIH y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VI, inhibidores de la integrasa del VIH, Inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico candidato comprende uno o más de:

(1) Fármacos combinados seleccionados del grupo que consiste en ATRIPLA® (efavirenz+tenofovir fumarato de disoproxilo+emtricitabina), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina+tenofovir fumarato de disoproxilo +emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir fumarato de disoproxilo +emtricitabina), dolutegravir+sulfato de abacavir +lamivudina, dolutegravir+sulfato de abacavir+lamivudina, lamivudina+nevirapina+zidovudina, dolutegravir+rilpivirina, sulfato de atazanavir+cobicistat, darunavir+cobicistat, efavirenz+lamivudina+tenofovir fumarato de disoproxilo, tenofovir alafenamida hemifumarato+emtricitabina+cobicistat+elvitegravir, Vacc-4x+romidepsina, darunavir+tenofovir alafenamida hemifumarato+ emtricitabina+cobicistat, APH-0812, raltegravir+lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ritonavir), sulfato de atazanavir+ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, sulfato de abacavir +lamivudina, ABC+3TC), TRIZIVIR® (sulfato de abacavir +zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (tenofovir fumarato de disoproxilo +emtricitabina, TDF+FTC), tenofovir+lamivudina y lamivudina+tenofovir fumarato de disoproxilo;

(2) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310911;

(3) Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinano y AIC-292;

(4) Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina,

censavudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, fosfazid, fozivudina tidoxilo, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir alafenamida fumarato, adefovir, adefovir dipivoxilo y festinavir;

5 (5) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo de ácido cafeico, derivados del éster de fenetilo de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir;

10 (6) Inhibidores de la integrasa del VIH en el sitio no catalítico, o alostérico, seleccionados del grupo que consiste en CX-05168, CX-05045 y CX-14442;

(7) Inhibidores de la gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;

(8) Inhibidores de la entrada del VIH seleccionados del grupo que consiste en ceniciviroc;

(9) Inhibidores de la gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste en Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;

15 (10) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, ceniciviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220) y vMIP (Haimipu);

(11) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab;

(12) Inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste en plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;

(13) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y ritonavir;

20 (14) Inmunoterapias seleccionadas del grupo que consiste en dermaVir, interleuquina-7, lexgenleucel-T (VRX-496), plaquenil (hidroxicloroquina), proleukina (aldesleucina, IL-2), interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma, hidroxiurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster de micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-2 XL, IL-12, polímero polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de receptores de tipo Toll (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr6, tlr12, tlr12, tlr7, tlr8, tlr8, tlr7, tlr7, tlr7, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8, tlr8 y trrl), rintatolimón e IR-103;

25 (15) Vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste en vacunas peptídicas, vacunas proteicas de la subunidad recombinante, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de partículas viroides (vacuna pseudovirión), vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S; adenovirus-5 recombinante de ADN multiciclado (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna de Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas con poli-IcLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, vacuna contra gaga del VIH-<sup>9</sup> rVSVIN, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (clado C de la env de Ad4+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR y ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);

30 (16) Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (TALES como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados de Fab) incluyendo BMS-936559, TMB-360 y aquellos dirigidos contra gp120 o gp41 de VIH seleccionados del grupo que consiste en bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, KD-247, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 725 VRC07;

35 (17) Agentes de inversión de la latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, tales como romidepsina, vorinostat, panobinostat; inhibidores del proteasoma como Velcade; activadores de proteína quinasa C (PKC) tales como indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas, ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram y anfotericina B;

40 (18) Inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) seleccionados del grupo que consiste en azodicarbonamida;

(19) Inhibidores de la maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste en BMS-955176 y GSK-2838232;

50 (20) Inhibidores de la PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotato de CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, Pilari BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;

55 (21) los compuestos desvelados en los documentos WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) and WO 2012/003498 (Gilead Sciences); y

60 (22) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalina, PGN-007, acemannano, Gamimune, SCY-635, prolantina, ácido 1,5-dicidafiloquinámico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, HIViral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-sh1 -TAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide y PA-1050040 (PA-040).

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El 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 una realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir fumarato de disoproxilo+emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, sulfato de abacavir+lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (sulfato de abacavir+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adivovir, dipivoxil, Stribild® (elpivitpegpiv®) fumarato de disoproxilo+emtricitabina), rilpivirina, rilpivirina (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir+ritonavir, daRavir, lamivudina, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, efavirenz, Combivir® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nrafinavir, mesilato de nelfinavir, interferón, didanosvina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir+lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleukina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina+tenofovir disoproxilo fumarato, efavirenz+lamivudina+tenofovir disoproxilo fumarato, fosfazida, lamivudina+nevirapina+zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato.

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

En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 disoproxilo 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 desvelado en el presente documento, 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 disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y u segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 desvelado en el presente documento, 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 hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 desvelado en el presente documento, 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 desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes desvelados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto, 10 mg a 500 mg, o 75 mg a 100 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosis estuviera incluida específicamente e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes desvelados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 10 mg a 1000 mg de compuesto, 10 mg a 500 mg, o 75 mg a 100 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosis estuviera incluida específicamente e individualmente.

En ciertas realizaciones, cuando un compuesto desvelado en el presente documento 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 o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

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

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto desvelado en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto desvelado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto desvelado en el presente documento y uno o agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos desvelados en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto desvelado en el presente documento en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento se administra primero, seguida en segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, en otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento en segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo,

uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que sean adecuados para tratar una infección por VIH.

10 En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales.

15 En realizaciones adicionales, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

#### 20 *Administración de terapia combinada de VIH*

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto desvelado en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto desvelado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto desvelado en el presente documento y el uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

30 La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos desvelados en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto desvelado en el presente documento puede administrarse en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento se administra primero, seguida en segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento en segundos o minutos. En otras realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En aún otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento.

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

50 En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro principio activo para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores del sitio no catalítico (o alostérico) de la integrasa del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

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

#### *Terapia combinada para el VIH*

60 En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa en el sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, compuestos dirigidos a la cápsida del VIH, terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (Inhibidores de la PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos bispecíficos y proteínas terapéuticas

"similares a los anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de la IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de la infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores no integrina 1 de sujeción ICAM-3 dendríticos, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, MODULADORES DEL Factor del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores PC9 de la proproteína convertasa, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependientes de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia del gen del IH, vacunas del VIH, y combinaciones de los mismos.

#### *Fármacos combinados contra el VIH*

Los ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir fumarato de disoproxilo, y emtricitabine); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir fumarato de disoproxilo y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir fumarato de disoproxilo y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir fumarato de disoproxilo y emtricitabina; TDF+FTC); daRavir, tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y tenofovir fumarato de disoproxilo; lamivudina y tenofovir fumarato de disoproxilo; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; daRavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir fumarato de disoproxilo; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilo; lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

#### *Otros fármacos contra el VIH*

Los ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen acemannano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalina, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquinico, rHIV7 - shI-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HS-10234, IMO-3100, IND -02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGC-007, SCY-635, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV- 90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

#### *Inhibidores de la proteasa del VIH*

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, daRavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, indinavir sulfato, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169 y TMC-310911.

#### *Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH*

Los ejemplos de inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinano, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023 y VM-1500.

Los ejemplos de inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvicitabina, festinavir, fosalvudina tidoxilo, fozivudina tidoxilo, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina y KP-1461.

#### *Inhibidores de la integrasa del VIH*

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo de ácido cafeico, derivados del éster de

fenetilo de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351 y cabotegravir.

5 Los ejemplos de Inhibidores de la integrasa del VIH en el sitio no catalítico, o alostérico, (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168, T-169 y CX-14442.

*Inhibidores de entrada del VIH*

10 Los ejemplos de inhibidores de la entrada del VIH (fusión) incluyen ceniciviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de unión a CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, ceniciviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), TD-0680 y vMIP (Haimipu).

15 Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida y sifuvirtida.

Los ejemplos de inhibidores de la unión a CD4 incluyen ibalizumab.

20 Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) y BMS-663068

Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor y vMIP (Haimipu).

*Inhibidores de la maduración del VIH*

25 Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

*Agentes de inversión de la latencia*

30 Los ejemplos de agentes de reversión de la latencia incluyen inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores del proteasoma como velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC), inhibidores del bromodominio 4-BET (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoilo, anilida, y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B y GSK-343.

35 Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

Los ejemplos de activadores PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

*Inhibidores de la cápside*

40 Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de polimerización de la cápside o compuestos que rompen la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7), como la azodicarbonamida, e inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH.

*Inmunoterapias*

45 Los ejemplos de inmunoterapias incluyen moduladores de receptores de tipo toll tales como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína 1 de la muerte celular programada (Pd-1); moduladores del ligando 1 de la muerte programada (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato de mofetilo (MMF); ribavirina; polímero polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; GS-9620; BMS-936559; e IR-103.

*Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)*

55 Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotato, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perfosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 y ZSTK-474.

*Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos"*

65 Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, BMS-936559, TMB-360 y aquellos dirigidos contra la gp120 o la gp41 del VIH.

Los ejemplos de los dirigidos a la gp120 o gp41 del VIH incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, JPT01, PGT121, MDX010 (ipilimumab), Vccc01, A/C/E/C/E/C/E/C/E/C4E10 VRC-07-523, MGD-014 y VRC07.

5

#### *Potenciadores farmacocinéticos*

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

#### 10 *Agentes terapéuticos adicionales*

Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos desvelados en los documentos WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences); WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim); y U.S. 20100143301 (Gilead Sciences).

20

#### *Vacunas contra el VIH*

Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 VIH-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN de hoja múltiple -5 (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, VRC-HIV MAB060-00-AB, vacuna contra el VIH-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poli Vacunas ayudadas con LCIC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140 \ delta V2.TV1+MF-59, vacuna contra gag rVSVIN HIV-1, vacuna contra SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35- Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env clado C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CD X-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus, como la vacuna contra pseudovirión.

35

#### *Terapia combinada contra el VIH*

En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir fumarato de disoproxilo, y emtricitabine); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir fumarato de disoproxilo y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir fumarato de disoproxilo y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir fumarato de disoproxilo y emtricitabina; TDF+FTC); adefovir, dipivoxil adefovir; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxilo; tenofovir fumarato de disoproxilo; tenofovir alafenamida; hemifumarato de alafenamida tenofovir; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; daRavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; daRavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; nelfinavir mesilato; interferón; didanosina; estavudina; indinavir sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); Hiviral; lamivudina y tenofovir fumarato de disoproxilo; efavirenz, lamivudina y tenofovir fumarato de disoproxilo; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir y sulfato de abacavir.

55

En una realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador

60

65



farmacocinético. En otra realización, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

5 En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir fumarato de disoproxilo, tenofovir disoproxilo hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida.

10 En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

15 En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 fumarato de disoproxilo, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

20 En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 fumarato de disoproxilo, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

25 Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) se puede combinar 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) .

30 En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 desvelado en el presente documento, 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 hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 desvelado en el presente documento, 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 describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente.

45 En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir fumarato de disoproxilo, tenofovir disoproxilo hemifumarato, o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, 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 fumarato de disoproxilo, tenofovir disoproxilo hemifumarato, o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir fumarato de disoproxilo, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente.

50 En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

60 Kits y artículos de fabricación.

65 La presente divulgación se refiere a un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, para su uso en la inhibición de una transcriptasa inversa del VIH, tal como para su uso en el tratamiento de una infección por VIH o SIDA o como una herramienta de investigación. Las instrucciones de uso son generalmente instrucciones escritas, aunque los

medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico que contiene instrucciones también son aceptables.

5 La presente divulgación también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede ser un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un  
10 componente) puede envasarse en recipientes separados o algunos componentes pueden combinarse en un recipiente donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitaria, envases a granel (por ejemplo, envases de dosis múltiples) o dosis de subunidades. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de los compuestos e instrucciones de uso y se pueden envasar en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).

15 También se desvelan artículos de fabricación que comprenden una dosis unitaria de un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para su uso en los métodos descritos en el presente documento. Los envases adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

20 La presente divulgación también se refiere a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos objeto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

30 Los compuestos como se describen en el presente documento pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos medios cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía de columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal e inversa, así como resinas iónicas. Más típicamente, los compuestos desvelados se purifican a través de gel de sílice y/o cromatografía de alúmina. Véase, 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, New York, 1969.

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

40 Las entidades químicas de ejemplo útiles en los métodos de las realizaciones se describirán a continuación mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente  
45 deseados se lleven a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse 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 esquemas a continuación 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 realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico usado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la Fórmula (I).

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

60 Las realizaciones también se refieren a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos en cuestión o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas y condiciones de síntesis química conocidos habitualmente, útiles para sintetizar los compuestos desvelados (véase, 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 como se describen en el presente documento pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos medios cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía de columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal e inversa, así como resinas iónicas. Más típicamente, los compuestos desvelados se purifican a través de gel de sílice y/o cromatografía de alúmina. Véase, 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, New York, 1969.

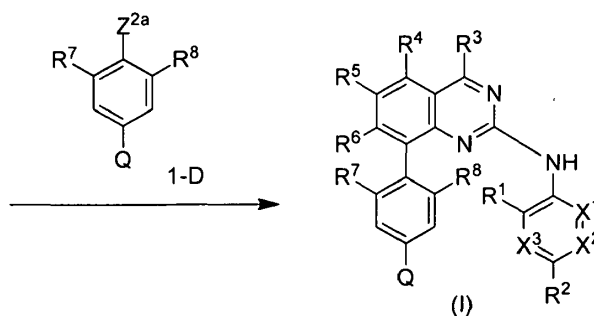
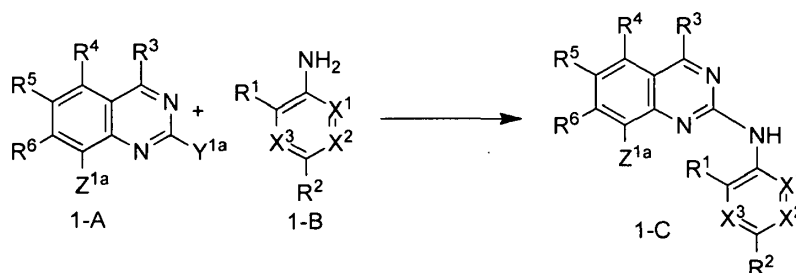
Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar,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

Las entidades químicas de ejemplo útiles en los métodos de las realizaciones se describirán a continuación mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse 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 esquemas a continuación 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 disolvente orgánico usado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la Fórmula (I).

Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas siguientes 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.

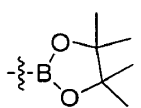
### Esquema 1



En el esquema 1, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y Q son como se definen en el presente documento. También en el Esquema 1, como se explica a continuación, Y<sup>1a</sup>, Z<sup>1a</sup> y Z<sup>2a</sup> son restos precursores para formar los enlaces y restos apropiados en la fórmula (I). Los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos. La síntesis de la fórmula 1-D se trata a continuación en los Esquemas 4 y 5.

En el Esquema 1, se produce una reacción de sustitución nucleofílica 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 Y<sup>1a</sup>, que es un grupo saliente, como halógeno, triflato, mesilato y tosilato. En ciertos casos, Y<sup>1a</sup> es halógeno, tal como yodo, bromo o cloro.

Con referencia continua 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, se puede usar 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<sup>1a</sup> en la fórmula 1-C puede ser un haluro, como yodo o bromo y Z<sup>2a</sup> en la fórmula 1-D puede ser un ácido borónico o éster de ácido borónico. En ciertos casos, Z<sup>2a</sup> es

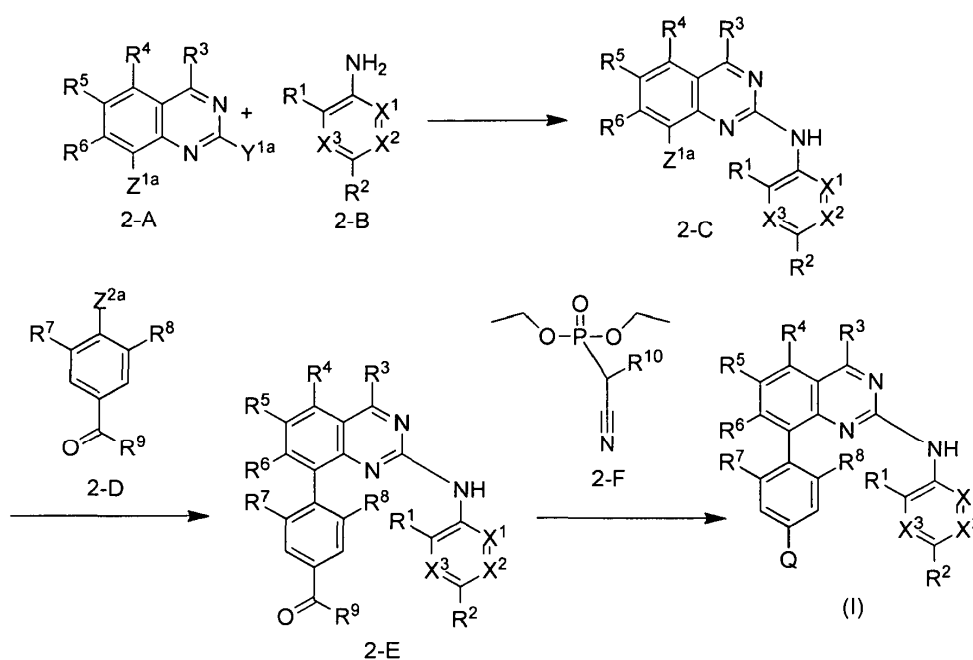


En ciertos casos, la etapa de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como dicloruro de 1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio o dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno paladio.

Con referencia continua al Esquema 1, como una reacción de acoplamiento alternativa entre las fórmulas 1-C y 1-D, se puede usar una reacción catalizada por paladio para producir 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<sup>1a</sup> en la fórmula 1-C puede ser un resto de organoestaño (-SnR<sub>4</sub>, en el que R es un grupo alquilo) y Z<sup>2a</sup> en la fórmula 1-D puede ser un haluro, tal como yodo o bromo. En ciertos casos, la etapa de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como bis (tri-terc-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.

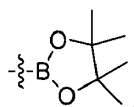
**Esquema 2**



En el esquema 2, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y Q son como se definen en el presente documento. También en el Esquema 2, como se explica a continuación, Y<sup>1a</sup>, Z<sup>1a</sup> y Z<sup>2a</sup> son restos precursores para formar los enlaces y restos apropiados en la fórmula (I). Los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos.

5 En el Esquema 2, se produce una reacción de sustitución nucleofílica 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 Y<sup>1a</sup>, que es un grupo saliente, como halógeno, triflato, mesilato y tosilato. En ciertos casos, Y<sup>1a</sup> es halógeno, tal como yodo, bromo o cloro.

10 Con referencia continua al Esquema 2, se produce una reacción de acoplamiento entre las fórmulas 2-C y 2-D para producir la fórmula 2-E. En ciertos casos, se puede usar 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<sup>1a</sup> en la fórmula 2-C puede ser un haluro, como yodo o bromo y Z<sup>2a</sup> en la fórmula 2-D puede ser un ácido borónico o éster de ácido borónico. En ciertos casos, Z<sup>2a</sup> es



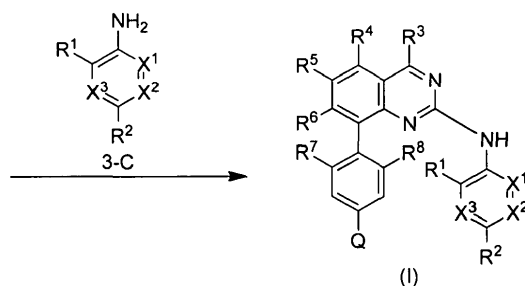
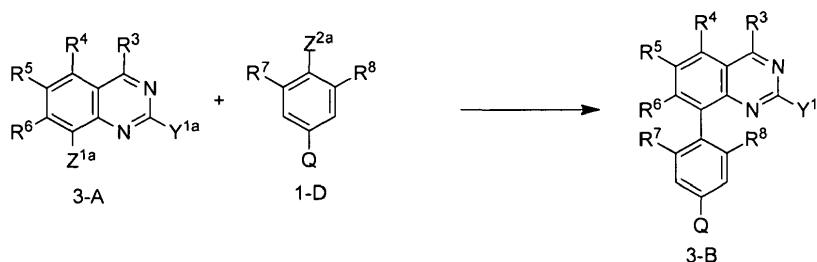
25 En ciertos casos, la etapa de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como dicloruro de 1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio o dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno paladio.

30 Con referencia continua al Esquema 2, como una reacción de acoplamiento alternativa entre las fórmulas 2-C y 2-D, se puede usar 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<sup>1a</sup> en la fórmula 2-C puede ser un resto de organoestaño (-SnR<sub>4</sub>, en el que R es un grupo alquilo) y Z<sup>2a</sup> en la fórmula 1-D puede ser un haluro, tal como yodo o bromo. En ciertos casos, la etapa de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como bis (tri-terc-butilfosfina)paladio (0).

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

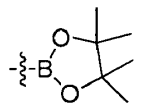
40 El esquema 3 es otra síntesis representativa de los compuestos de las realizaciones. La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

**Esquema 3**



En el esquema 3, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y Q son como se definen en el presente documento. También en el Esquema 3, como se explica a continuación, Y<sup>1a</sup>, Z<sup>1a</sup> y Z<sup>2a</sup> son restos precursores para formar los enlaces y restos apropiados en la fórmula (I). Los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos. La síntesis de la fórmula 1-D se trata a continuación en los Esquemas 4 y 5.

Con referencia continua al Esquema 3, se produce una reacción de acoplamiento entre las fórmulas 3-A y 1-D para producir la fórmula 3-B. En ciertos casos, se puede usar 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<sup>1a</sup> en la fórmula 3-A puede ser un haluro, como yodo o bromo y Z<sup>2a</sup> en la fórmula 1-D puede ser un ácido borónico o éster de ácido borónico. En ciertos casos, Z<sup>2a</sup> es



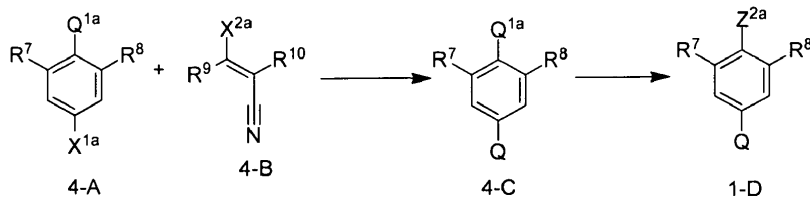
En ciertos casos, la etapa de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como dicloruro de 1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio o dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno paladio.

Con referencia continua al Esquema 3, como una reacción de acoplamiento alternativa entre las fórmulas 3-A y 1-D, se puede usar 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<sup>1a</sup> en la fórmula 1-C puede ser un resto de organoestaño (-SnR<sub>4</sub>, en el que R es un grupo alquilo) y Z<sup>2a</sup> en la fórmula 1-D puede ser un haluro, tal como yodo o bromo. En ciertos casos, la etapa de acoplamiento incluye un catalizador de paladio, tal como bis (tri-terc-butilfosfina)paladio (0).

Con referencia continua al Esquema 3, se produce una reacción de sustitución nucleofílica 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 Y<sup>1a</sup>, que es un grupo saliente, como halógeno, triflato, mesilato y tosilato. En ciertos casos, Y<sup>1a</sup> es halógeno, tal 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

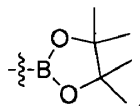


En el esquema 4, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y Q son como se definen en el presente documento. También en el Esquema 4, como se explica a continuación, Q<sup>1a</sup>, X<sup>1a</sup> y X<sup>2a</sup> son restos precursores para formar los enlaces y restos apropiados en la fórmula 1-D. Los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos.

Con referencia continua al Esquema 4, se produce una reacción de acoplamiento entre las fórmulas 4-A y 4-b para producir la fórmula 4-C. En ciertos casos, se puede usar una reacción catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un compuesto alqueno (por ejemplo, reacción de acoplamiento de Heck). Con una reacción de acoplamiento de Heck, X<sup>1a</sup> en la fórmula 4-A puede ser un haluro, tal como yodo, o bromo y X<sup>2a</sup> en la fórmula 4-B puede ser hidrógeno. La reacción de acoplamiento de Heck se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II) en una combinación con tri (o-tolil) fosfina.

Con referencia continua al Esquema 4, Q<sup>1a</sup> en la fórmula 4-A y 4-C es un resto precursor de un ácido borónico o éster de ácido borónico en la fórmula 1-D, en la que Z<sup>2a</sup> 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, se puede usar

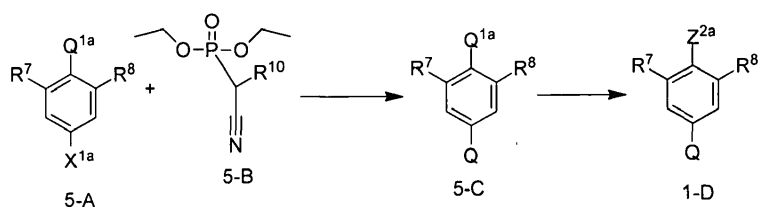
una reacción de acoplamiento cruzado de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) con un haluro de arilo (por ejemplo, reacción de borilación de Miyaura). Con una reacción de borilación de Miyaura, Q<sup>1a</sup> en la fórmula 4-C puede ser un haluro, tal como yodo o bromo. En ciertos casos, la Fórmula 4-C puede reaccionar con



En ciertos casos, la etapa de borilación incluye un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II) en una combinación con dicitohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina. Se pueden usar 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.

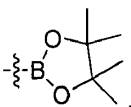
### Esquema 5



En el esquema 5, r<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y Q son como se definen en el presente documento. También en el Esquema 5, como se explica a continuación, Q<sup>1a</sup> y X<sup>1a</sup> son restos precursores para formar los enlaces y restos apropiados en la fórmula 1-D. Los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos bien establecidos.

En el Esquema 5, se produce una reacción de acoplamiento entre las fórmulas 5-A y 5-B para producir la fórmula 5-C. En ciertos casos, se puede usar una reacción de acoplamiento entre un carbanión de fosfonato estabilizado y un aldehído (por ejemplo, la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons). Con una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, X<sup>1a</sup> en la fórmula 4-A puede ser un aldehído o cetona (por ejemplo, X<sup>1a</sup> es -CHO o -C(O)R<sup>9</sup>).

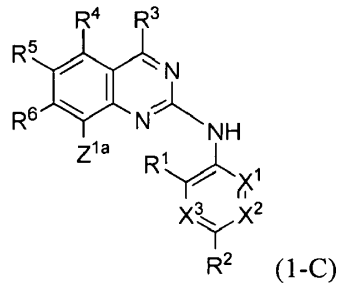
Con referencia continuada al Esquema 5, Q<sup>1a</sup> en la fórmula 5-A y 5-C es un resto precursor de un ácido borónico en la fórmula 1-D, en la que Z<sup>2a</sup> es un ácido borónico. Se produce una reacción de borilación de fórmula 5-C para producir un compuesto de fórmula 1-D. En ciertos casos, se puede usar 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<sup>1a</sup> en la fórmula 5-C puede ser un haluro, tal 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<sup>2a</sup> es



En ciertos casos, la etapa de borilación incluye un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II) en una combinación con dicitohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina. Se pueden usar otras reacciones de borilación.

Por consiguiente, y como se describe con más detalle en el presente documento, 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:

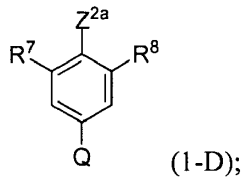
5



10

con un compuesto de fórmula:

15

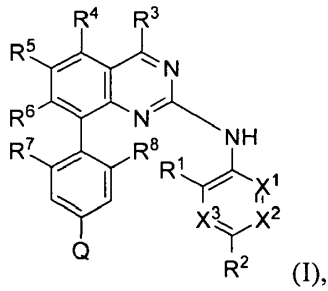


20

25

produciendo así un compuesto de fórmula

30



35

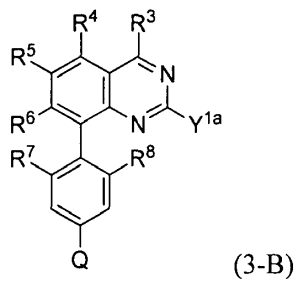
40

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Z<sup>1a</sup>, Z<sup>2a</sup> y Q son como se define en el presente documento.

45

Por consiguiente, y como se describe con más detalle en el presente documento, 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:

50



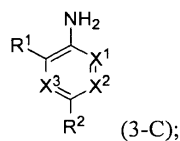
55

60

con un compuesto de fórmula:

65

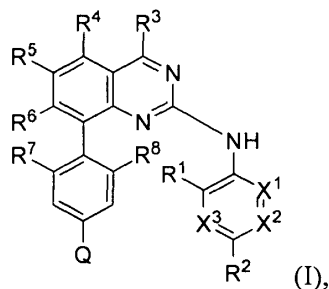




5

produciendo así un compuesto de fórmula

10



15

20

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Y<sup>1ay</sup> y Q son como se define en el presente documento.

25 En ciertos casos, los procesos anteriores implican además la etapa de formar una sal de un compuesto de la presente divulgación. Las realizaciones se refieren a los otros procesos descritos en el presente documento; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

30 Excepto que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones se realizan generalmente 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 discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Loudon, *Organic Chemistry*, 5<sup>a</sup> edición, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7<sup>a</sup> edición, Wiley-Interscience, 2013.

### 35 Lista de abreviaturas y acrónimos

#### Abreviatura-Significado

40	Ac-Acetilo
	B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> – 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)
	s a-singlete ancho
	°C-Grado centígrado
	d-Doblete
45	DCM-Diclorometano
	dd-Doblete de dobletes
	DIPEA- <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	DMF- <i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO-Dimetilsulfóxido
50	dppf-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	dtbpf-1,1'-Bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno
	CE <sub>50</sub> -Concentración eficaz semimáxima.
	Equiv./eq.-Equivalentes
	Et-Etilo
55	EtOH-Etanol
	g-gramos
	HPLC-Cromatografía líquida de alto rendimiento.
	hrs/h-Horas
	Hz-Hertzios
	J-Constante de acoplamiento
60	LCMS-Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	M-Molar
	m-Multiplete
	m/z-relación masa-carga
	M+-pico de masa
65	Me-Metilo
	mg-miligramo

- MHz-Megahertzio  
 min-minuto  
 ml-mililitro  
 mM-Milimolar  
 5 mm-milímetro  
 mmol-milimol  
 mol-mol  
 MS-espectrometría de masas  
 MW-Microondas  
 10 nM-Nanomolar  
 NMP-N-Metil-2-pirrolidona  
 RMN-Resonancia magnética nuclear  
 P (oTol)<sub>3</sub>-Tri(o-tolil)fosfina  
 P(*t*-Bu)<sub>3</sub> – Tri-*terc*-butilfosfina  
 15 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-Tris(dibencilidenacetona)paladio (0)  
 c-cuarteto  
 Cuant.-cuantitativo  
 Fr-Factor de retención  
 TA/ta/t.a.-Temperatura ambiente  
 20 s-Singlete  
 sat.-Saturado  
 SFos-diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il) fosfina  
 t-triplete  
 TFA-ácido trifluoroacético  
 25 TMS-trimetilsililo  
 Tr/tr-Tiempo de retención  
 UV-Ultravioleta  
 p-peso  
 Xantfos-(9,9-Dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina)  
 30 δ -Desplazamiento químico  
 μl-Microlitro  
 μM-Micromolar  
 μmol-Micromol
- 35 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 de HPLC Gilson, utilizando una columna semipreparativa Phenomenex Gemini C18 de 21,2 x 250 mm y 10 micrómetros y un gradiente de 0-100 % de acetonitrilo en fase móvil de agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % a un caudal de 20 ml/min.
- 40 Los nombres químicos para todos los compuestos preparados se generaron utilizando el software ChemBioDraw 12.0.
- Mientras que las estructuras en los ejemplos a continuación se dibujan como ciertos isómeros geométricos, un cierto isómero geométrico (por ejemplo, isómero E o Z) o una relación de los isómeros E y Z puede indicarse en el título y/o descripción del ejemplo para representar Los resultados del ejemplo.
- 45 Los siguientes métodos se utilizaron para la purificación y caracterización de ciertos compuestos descritos en los siguientes ejemplos.
- Método 1 de LCMS-Phenomenex Gemini-NX 3u C18 110Å, columna de 100 × 2 mm 3 micrómetros, acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, agua con ácido fórmico al 0,1 %; 0 min-7,0 min 0-100 % de ACN, caudal de 0,5 ml/min.
- 50 Método 2 de LCMS: Gemini 5u C18 110Å, 50 × 4,60 mm, columna de 5 micrómetros; 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.
- Método 3 de LCMS -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 % 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 de 1,8 ml/min.

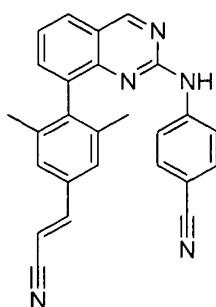
### Ejemplo 1

- 60 **(E)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo-Compuesto 1**

65

5

10



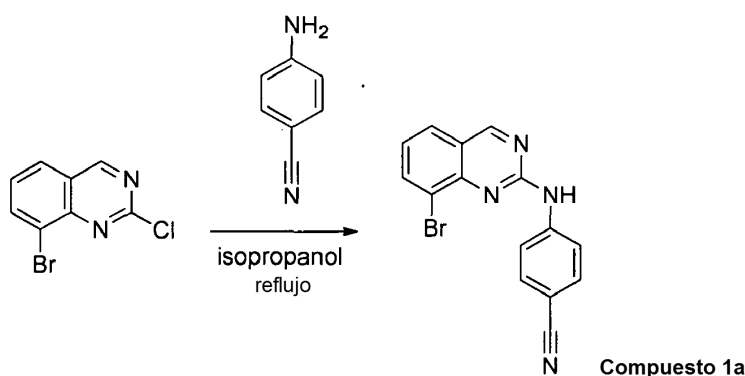
15

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

20

25

30



35

Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin (1,0 g, 4,10 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28702) y 4-cianoanilina (533 mg, 4,52 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (15 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. El producto sólido se retiró por filtración 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**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 +) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Br [M+H] 325,00834, encontrado 325,00821. LCMS (m/z) 325,0 [M-H], Tr = 4,69 min (método 1 de LCMS).

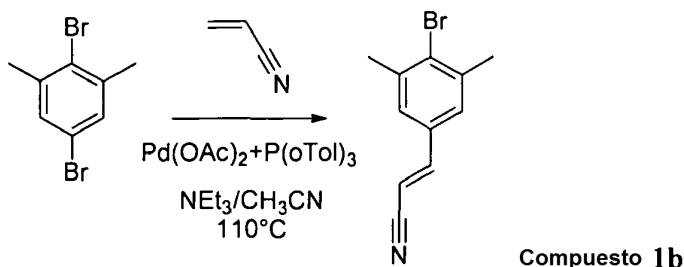
40

**Etapas 2: Síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (compuesto 1b)**

45

50

55



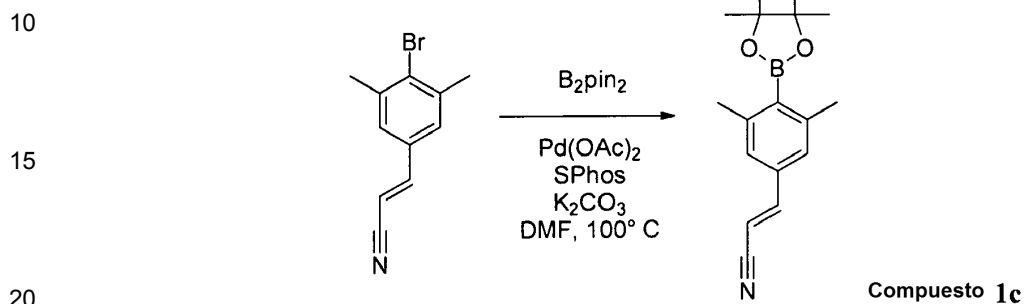
60

A una solución de 2,5-dibromo-1,3-dimetilbenzene (2640 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc.-018507) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se 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 trietilamina (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 la capa de 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 acuosa se extrajo de nuevo 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 de acetato de etilo al 0-20 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el producto bruto que se trató en baño con ultrasonidos con hexano (10 ml) durante 10

65

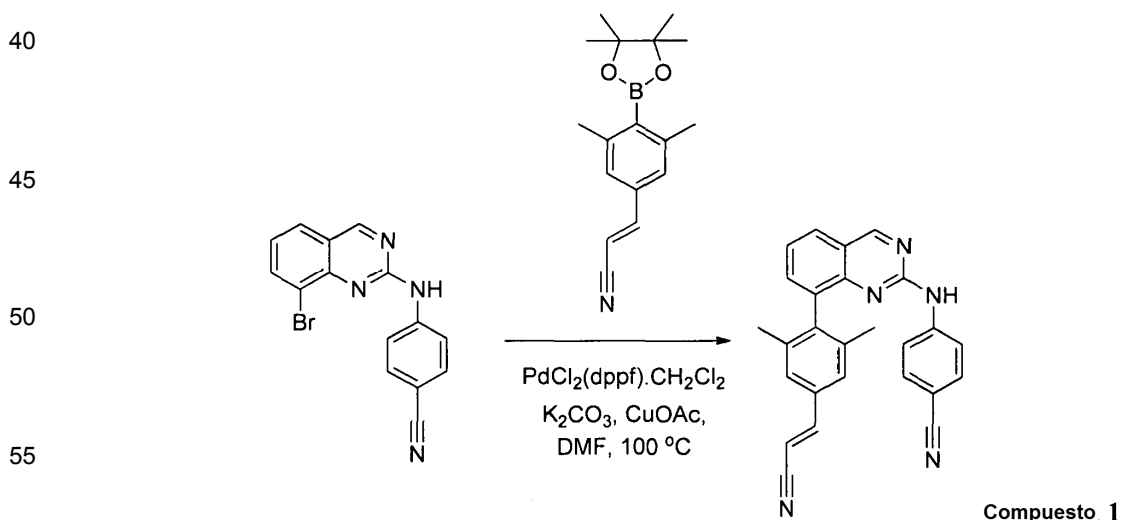
minutos. El producto precipitó de la solución y se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con hexano frío para proporcionar el compuesto **1b**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,84 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 2,42 (s, 6H). LCMS (m/z) sin señal MS, Tr 2,78 min (método 2 DE LCMS).

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



25 Una mezcla del compuesto **1b** (391 mg, 1,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',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 dicitohexilo (2', 6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]- 2-il)fosfina (SPhos, 85 mg, 0,21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa de 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 acuosa se extrajo de nuevo 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 mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-20 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el **compuesto 1c**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 (método 2 de LCMS).

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



60 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 seco *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se purgó con argón y se calentó a 100°C durante 15 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla bruta se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en *iso*-hexanos). El producto bruto se volvió a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micrómetros C18, 250 x 21.2 mm, 10 ml/min,

65

gradiente de 10-100 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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+) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub> [M+H] 402,17132, encontrado 402,17126. LCMS (m/z) 402,2 [M-H], Tr = 4,91 min (método 1 de LCMS).

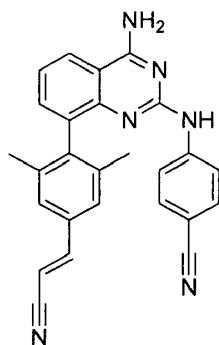
5

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

10

15

20



25

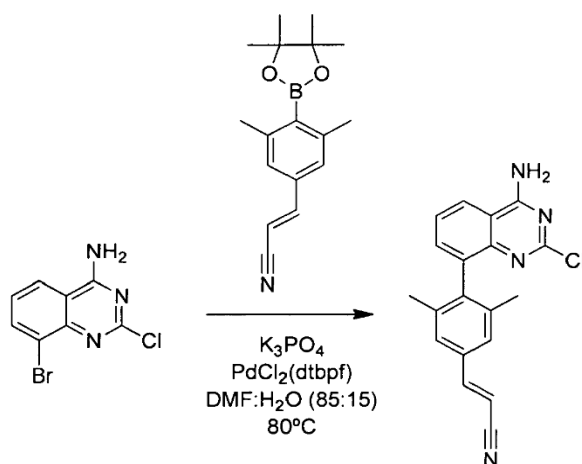
**Etapas 1: Síntesis de (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 2a)**

30

35

40

45

**Compuesto 2a**

50

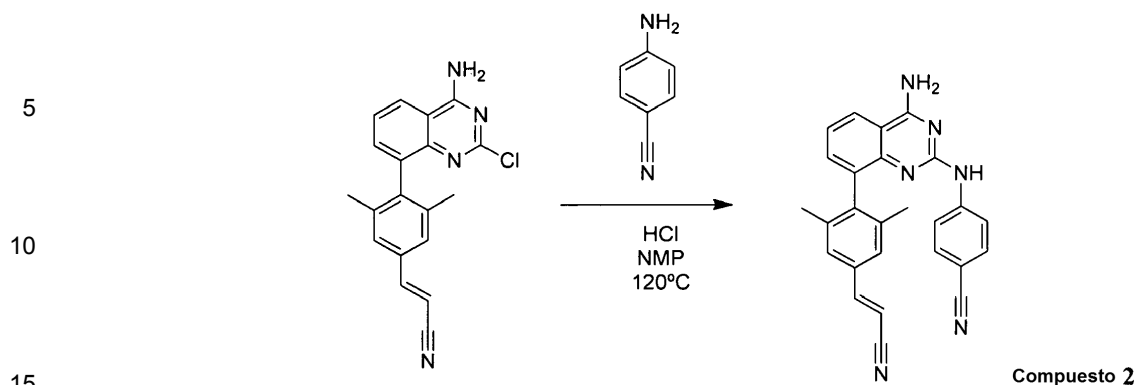
55

60

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 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (65 mg, 0,10 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida:agua (85:15, 40 ml) en 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 gel de sílice de 2 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con éter dietílico en un baño de ultrasonidos. El producto sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **2a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (s a, 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 [M-H], Tr = 2,48 min (método 2 de LCMS).

**Etapas 2: Síntesis de (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino) benzonitrilo (Compuesto 2)**

65



Una mezcla de 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 (4M, 7  $\mu$ l, 0,03 mmol) en N-metil-2-pirrolidona seca (2 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de 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 separó por filtración y se lavó con agua. El residuo crudo se suspendió en una mezcla de diclorometano y éter dietílico (1:1, 5 ml) y luego se trató en un baño de ultrasonidos durante 3 minutos. El compuesto sólido se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico (5 ml) para proporcionar el compuesto del título **2**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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+) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_6$  [M+H] 417,1822, encontrado 417,1820. LCMS (m/z) 417,2 [M-H], Tr = 4,68 min (método 1 de LCMS).

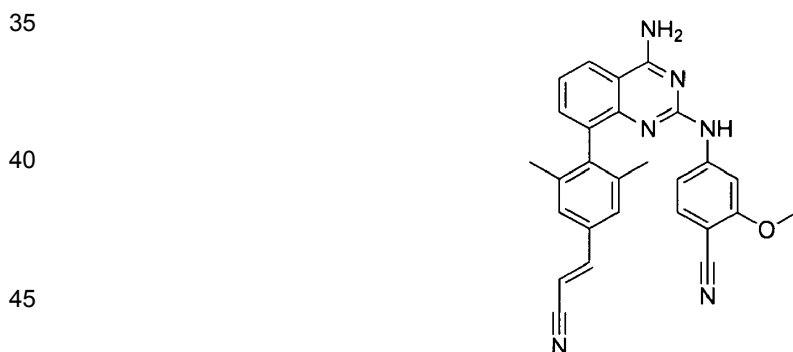
20

25

### Ejemplo 3

30

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



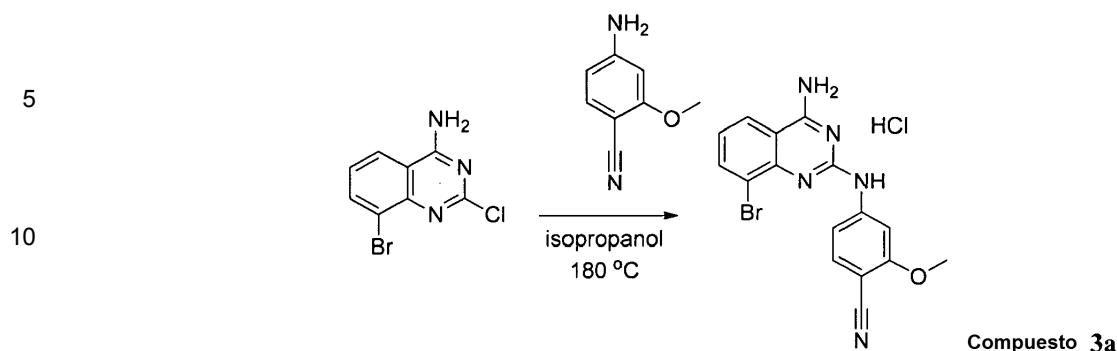
50

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

55

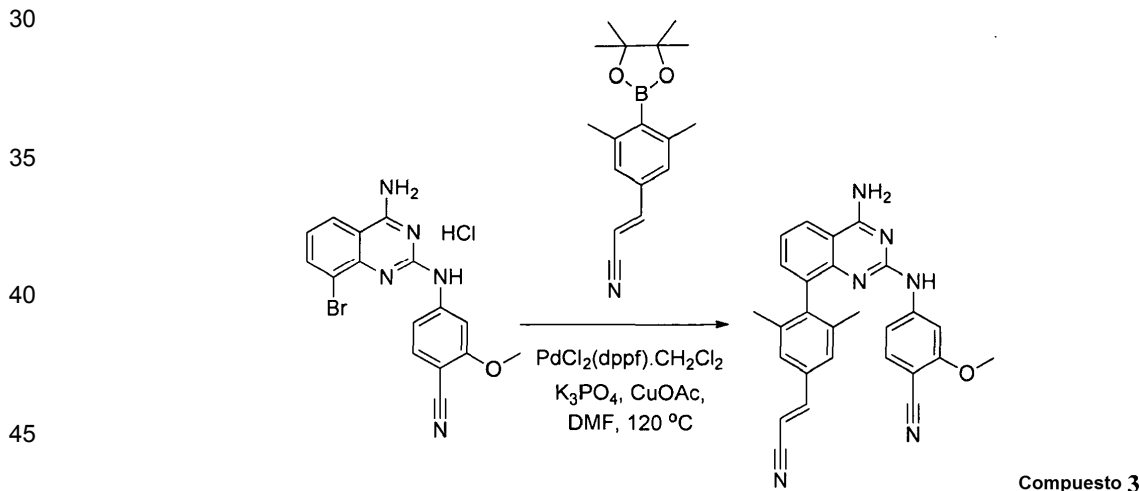
60

65



20 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) se calentó en microondas a 180 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se separó por filtración y se lavó con isopropanol frío y luego con éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto 3a en forma de la sal HCl. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 2 de LCMS).

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



50 Una mezcla del compuesto 3a (50 mg, 0,14 mmol), compuesto 1c (76 mg, 0,27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (33 mg, 0,04 mmol), fosfato de potasio tribásico (86 mg, 0,41 mmol) y acetato de cobre (I) (2 mg, 0,01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) se purgó con argón y se calentó a 120 °C durante 3 horas. 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 1 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice de 3 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y la mezcla bruta se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5-50 % en *iso*-hexanos). El producto se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto 3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,25 (s a, 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 (método 2 de LCMS).

65 **Ejemplo 4**

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

5

10

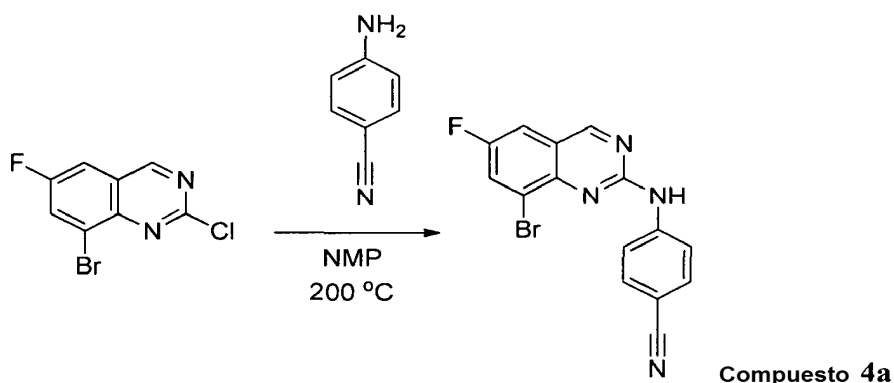
15

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

20

25

30



35

40

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 se calentó en microondas a 200 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 5-50 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **4a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

45

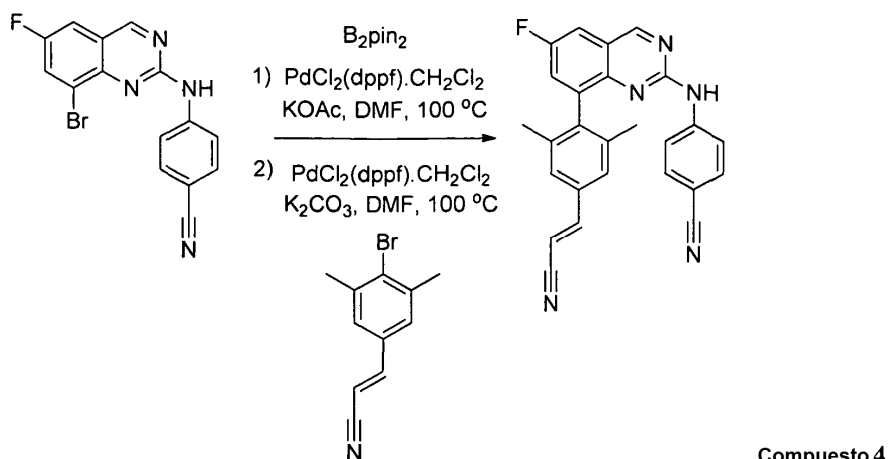
**Etapa 2: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino) benzonitrilo (compuesto 4)**

50

55

60

65

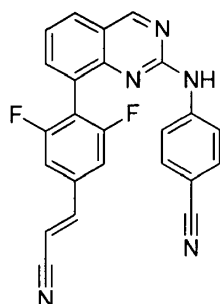




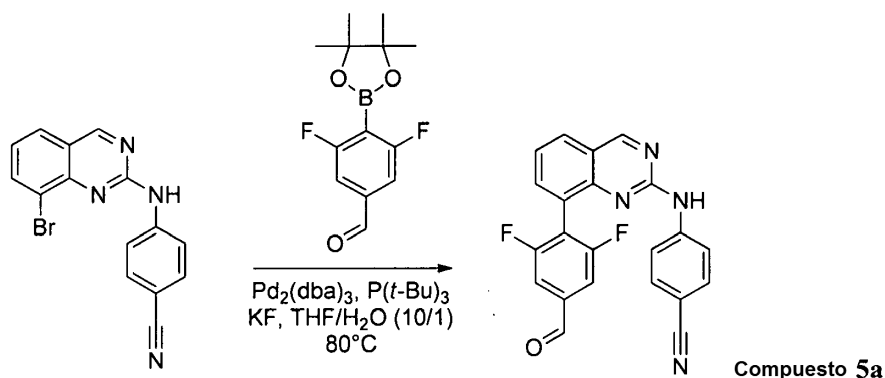
Una mezcla del compuesto 4a (50 mg, 0,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (40 mg, 0,16 mmol), acetato de potasio (60 mg, 0,61 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (50 mg, 0,061 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Una mezcla del compuesto 1b (33 mg, 0,14 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (50 mg, 0,061 mmol) y carbonato de potasio (90 mg, 0,65 mmol) Se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de 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 de acetato de etilo al 5-50 % en *iso*-hexanos). El producto bruto se volvió a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micrómetros C18, 250 x 21.2 mm, 10 ml/min, gradiente de 10-100 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título 4. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

### Ejemplo 5

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



Etapa 1: Síntesis de 4-((8-(2,6-difluoro-4-formilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 5a)



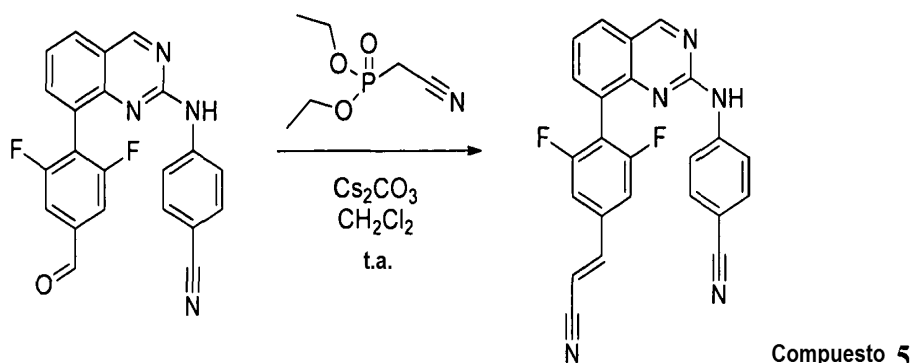
Una mezcla del compuesto 1a (40 mg, 0,12 mmol), 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzaldehído (66 mg, 0,24 mmol, Sigma-Aldrich) y fluoruro de potasio (24 mg, 0,4 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (10:1, 10 ml) se purgó con argón y se añadió tris(dibencilideneacetona)paladio (0) (68 mg, 0,07 mmol), seguido de tri-*ter*-butilfosfina (36 µl, 0,14 mmol). Esta mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 20-80 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título 5a. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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], Tr = 4,67 min (método 1 de LCMS).

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

5

10

15



20 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  $\mu$ , 0,2 mmol) en diclorometano seco (25 ml) y el disolvente se eliminó lentamente  
 a presión reducida a 30 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente.  
 Se añadió diclorometano al residuo y los sólidos se separaron por filtración. El disolvente se eliminó a presión reducida  
 y el residuo se purificó por HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micrómetros C18, 250 x 21.2 mm, 10  
 25 ml/min, gradiente de 10-100 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título 5 como una mezcla  
 de isómeros *E/Z* 4/1. RMN <sup>1</sup>H para el isómero *E* (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  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 (método 1 de LCMS).

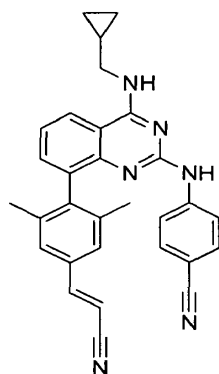
### 30 Ejemplo 6

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

35

40

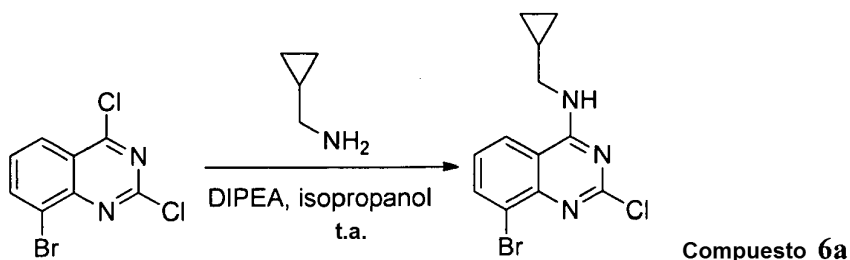
45



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

55

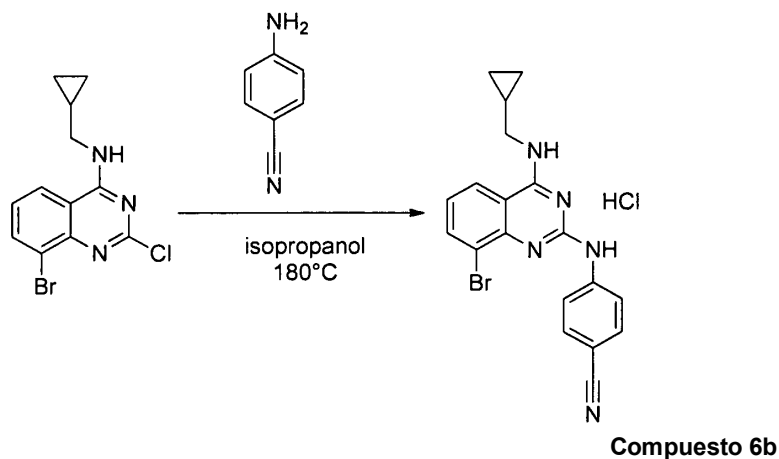
60



65

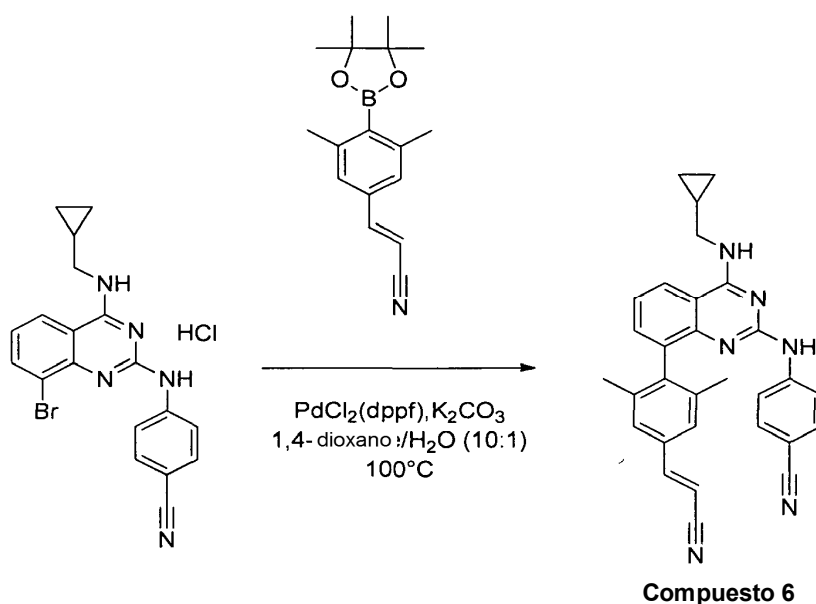
Se añadieron ciclopropilmetanamina (95  $\mu$ l, 1,1 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,35 ml, 2 mmol) a una solución de 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (278 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) en isopropanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto sólido se separó por filtración y se lavó con agua (2x5 ml) y pentano (3x5 ml) para dar el compuesto del título **6a**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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 +) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{BrCl}$  [M+H] 311,9898, encontrado 311,9898. LCMS (m/z) 312,0 [M+H], Tr 4,59 min (método 1 de LCMS).

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



Una mezcla de compuesto **6a** (156 mg, 0,5 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (71 mg, 0,6 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 ml) se calentó en microondas a 180 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con isopropanol frío y luego tres veces con pentano para proporcionar el compuesto **6b** como la sal de HCl. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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 +) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{Br}$  [M+H] 394,0662, encontrado 394,0661. LCMS (m/z) 394,0 [M+H], Tr 4,29 min (método 1 de LCMS).

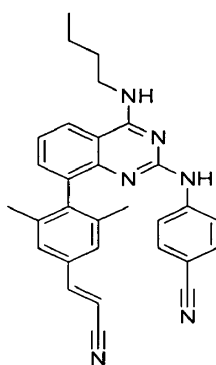
**Etapa 3: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil) -2,6-dimetilfenil)-4-((ciclopropilmetil)amino) quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 6)**



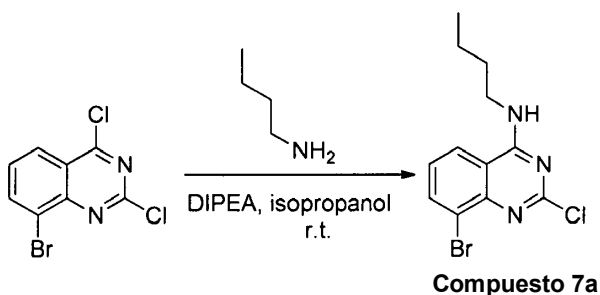
Una mezcla del compuesto 6b (65 mg, 0,15 mmol), compuesto 1c (64 mg, 0,23 mmol), [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (37 mg, 0,05 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol) en la mezcla de 1,4-dioxano y agua (10:1, 5 ml) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 20-40 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **6**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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+) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub> [M+H] 471,2292, encontrado 471,2292. LCMS (m/z) 471,2 [M+H], Tr 4,05 min (método 1 de LCMS).

### Ejemplo 7

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

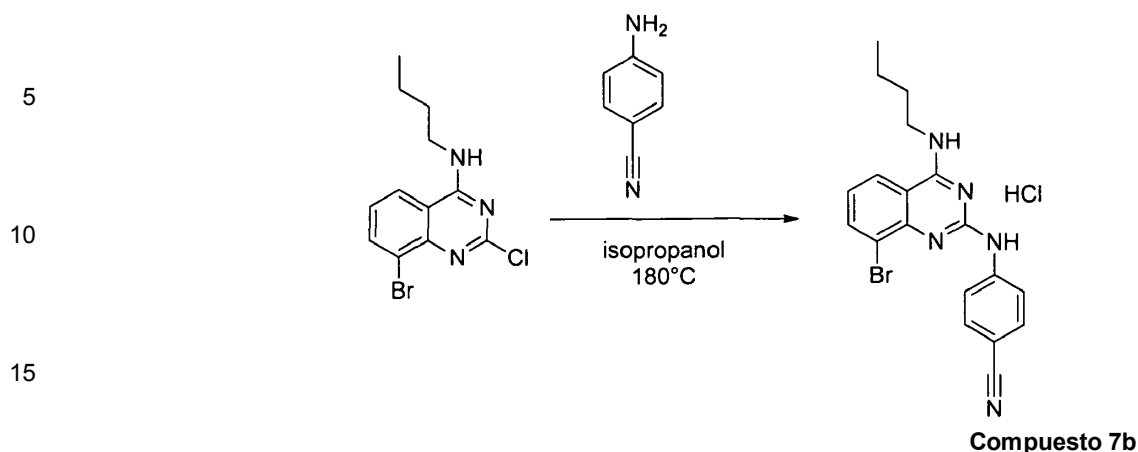


#### Etapas 1: Síntesis de 8-bromo-N-butil-2-cloroquinazolin-4-amina (Compuesto 7a)



n-butilamina (109 μL, 1.1 mmol) y n-etildiisopropilamina (0,35 ml, 2 mmol) se añadieron 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 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto sólido se separó por filtración y se lavó con agua (2x5 ml) y pentano (3x5 ml) para dar el compuesto del título **7a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 +) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>BrCl [M+H] 314,0054, encontrado 314,0055. LCMS (m/z) 314,0 [M+H], Tr 4,76 min (método 1 de LCMS).

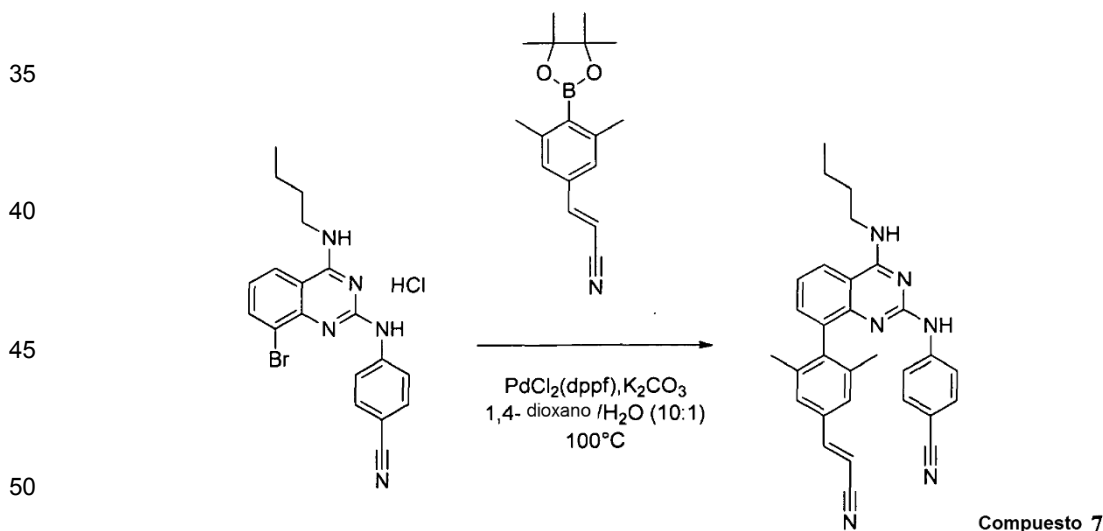
#### Etapas 2: Síntesis del clorhidrato de 4-((8-bromo-4-(butilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 7b)



20 Una mezcla de compuesto 7a (157 mg, 0,5 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (71 mg, 0,6 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 ml) se calentó en microondas a 180 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se separó por filtración y se lavó dos veces con isopropanol frío y luego tres veces con pentano para proporcionar el compuesto **7b** como la sal de HCl. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 +) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>Br [M+H] 396,0818, encontrado 396,0816. LCMS (m/z) 396,1 [M+H], Tr 4,34 min (método 1 de LCMS).

25

30 **Etapla 3: Síntesis de (E)-4-((4-(butilamino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 7)**

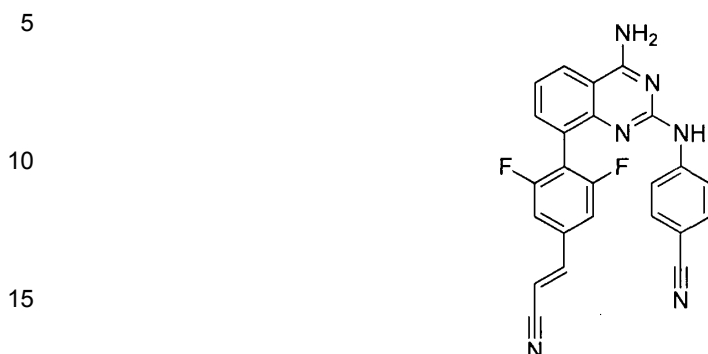
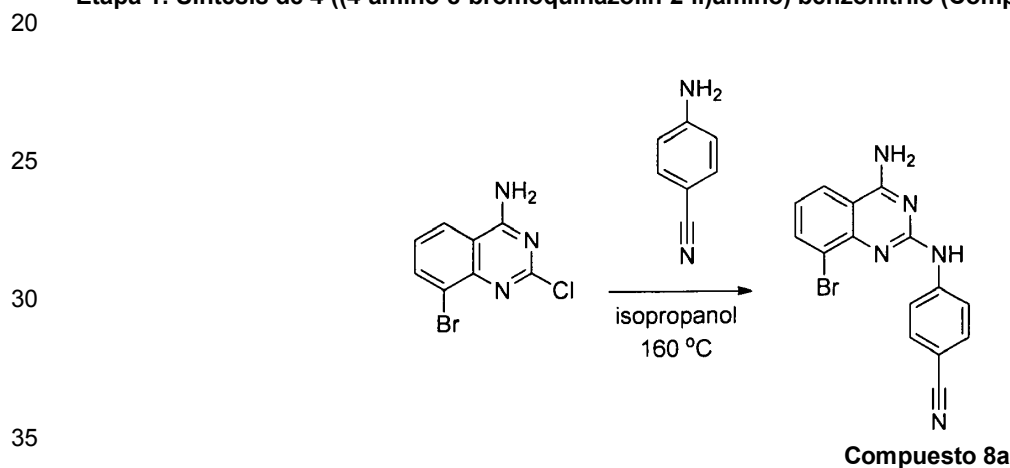


55 Una mezcla del compuesto 7b (65 mg, 0,15 mmol), compuesto 1c (64 mg, 0,23 mmol), [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (37 mg, 0,05 mmol) y carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol) en la mezcla de 1,4-dioxano y agua (10:1, 5 ml) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 20-40 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **7**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> *m/z* (%): 473 (100, M+H<sup>+</sup>), 495 (20, M+Na<sup>+</sup>); HRMS: (ESI+) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub> [M+H] 473,2448, encontrado 473,2448. LCMS (m/z) 473,3 [M+H], Tr 4,14 min (método 1 de LCMS).

60

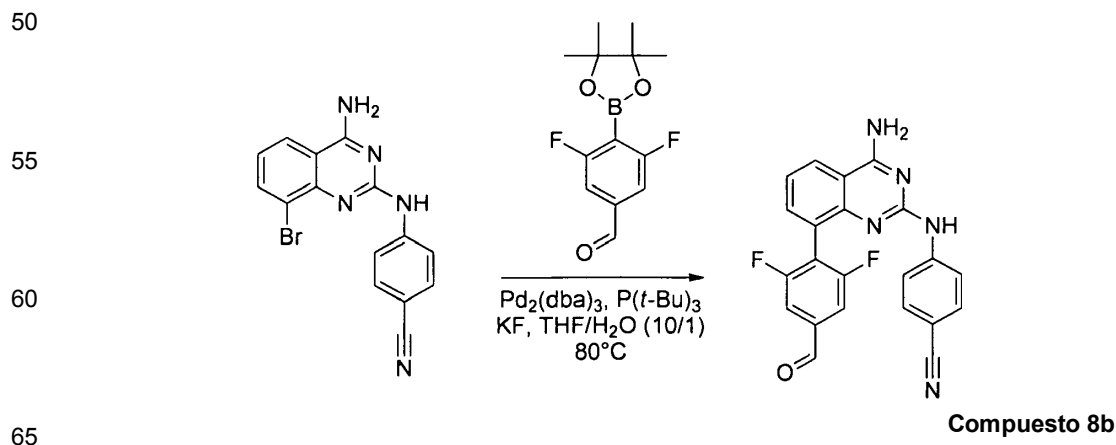
65

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

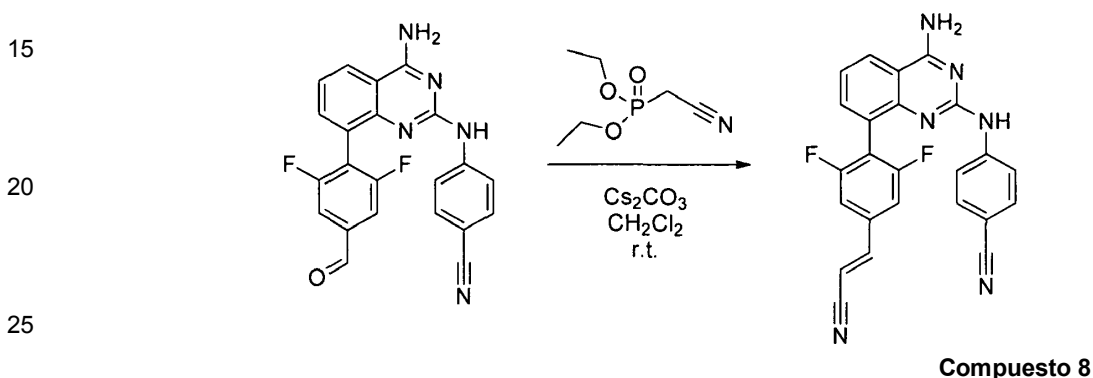
40 Una mezcla de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (259 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28702) y 4-aminobenzonitrilo (130 mg, 1,1 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 ml) se calentó en microondas a 160 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se separó por filtración y se lavó con isopropanol frío y luego con éter dietílico para proporcionar el compuesto **2a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 +) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>Br [M+H] 340,0192, encontrado 340,0192. LCMS (m/z) 340,0 [M+H], Tr = 4,06 min (método 1 de LCMS).

45

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

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) se purgó con argón y se añadió tris(dibencilideneacetona)paladio (0) (195 mg, 0,213 mmol), seguido de tri-ter-butilfosfina (103  $\mu$ l, 0,43 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 20-80 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **8b**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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 (método 1 de LCMS).

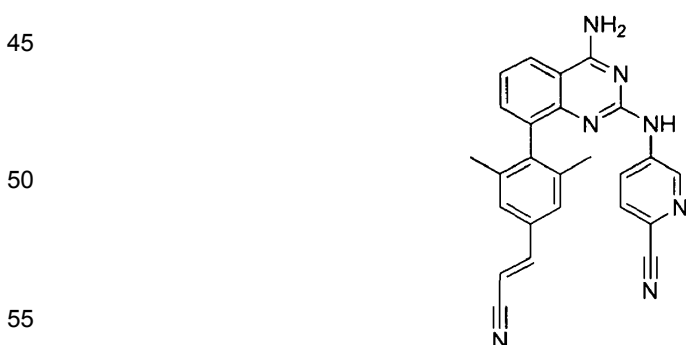
10 **Etapa 3: Síntesis de (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)quinazolin-2-il)amino) benzonitrilo (compuesto 8) (mezcla *E/Z* = 3/2)**



30 Se añadió carbonato de cesio (2,5 g, 7,69 mmol) a una solución del compuesto 8b (74 mg, 0,18 mmol) y dietil(cianometilo)fosfonato (30  $\mu$ l, 0,18 mmol) en diclorometano seco (25 ml) y el disolvente se eliminó lentamente a presión reducida a 30 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano al residuo y los sólidos se separaron por filtración. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micrómetros C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente de 10-100 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **8** como una mezcla de isómeros *E/Z* 3/2. RMN  $^1\text{H}$  para el isómero *E* (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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 (método 1 de LCMS).

40 **Ejemplo 9**

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



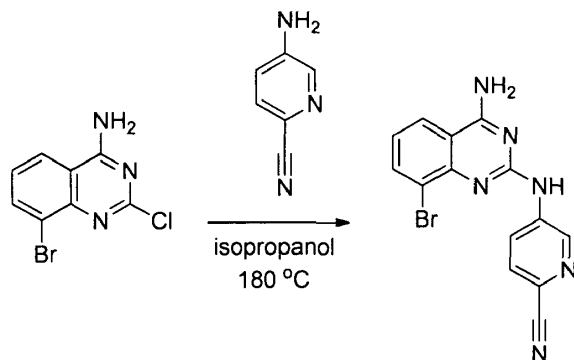
60

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

5

10

15



Compuesto 9a

20 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) se calentó en argón en microondas a 180 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se separó por filtración y se lavó con isopropanol frío y luego con éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto **9a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 2 de LCMS).

25

30

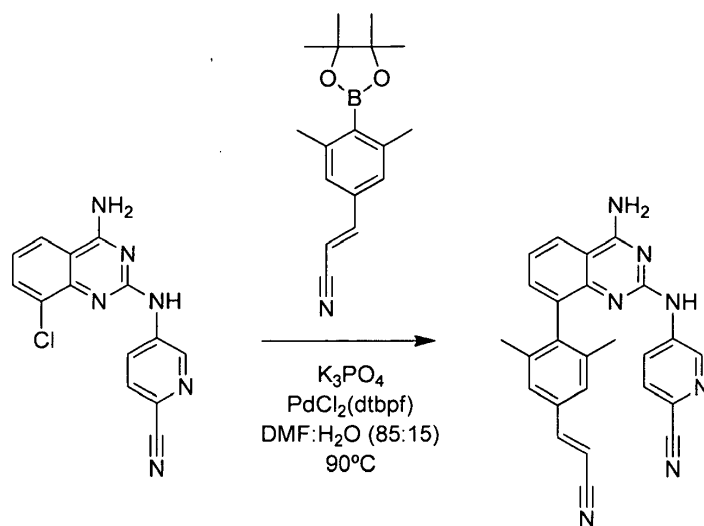
**Etapa 2: Síntesis de (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino) picolinonitrilo (compuesto 9)**

35

40

45

50



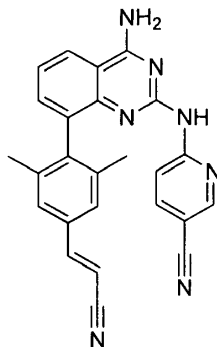
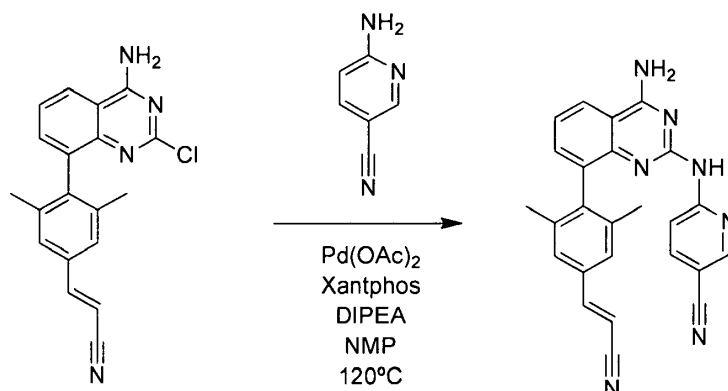
Compuesto 9

55 El compuesto 9a (150 mg, 0,44 mmol), compuesto 1c (498 mg, 1,76 mmol), fosfato de potasio tribásico (560 mg, 2,64 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (57 mg, 0,09 mmol) se disolvieron en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida:agua (85:15, 25 ml) en argón. La reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de 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 compuestos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos). Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo sólido se trató con la mezcla de hexano/éter dietílico (5: 1) en el baño de ultrasonidos durante 5 minutos, se filtró y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 2 de LCMS).

65



## 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**

El compuesto 2a (820 mg, 2,45 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (40 ml). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 4 horas. 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 0,05 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice de 2 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con una mezcla de éter dietílico/diclorometano (1:1) en el baño de ultrasonidos durante 5 minutos. El compuesto sólido se retiró por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **10**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (método 2 de LCMS).

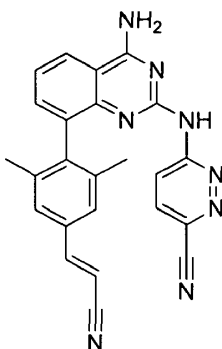
## Ejemplo 11

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

5

10

15



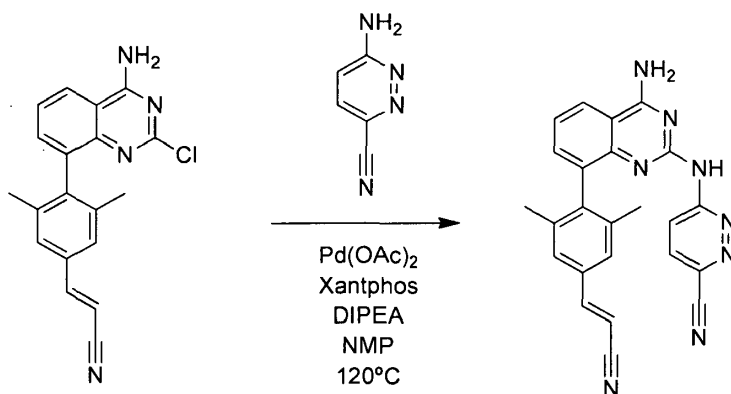
Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)piridazin-3-carbonitrilo (Compuesto 11)

20

25

30

35



**Compuesto 11**

40

45

El compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-aminopiridazina-3-carbonitrilo (22 mg, 0,18 mmol, Matrix Scientific, 112287), *N,N*-diisopropil-etilamina (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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (2 ml). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa por HPLC (0-100 % de acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto 11. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s a, 1H), 8,09 (s a, 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 (método 2 de LCMS).

**Ejemplo 12**

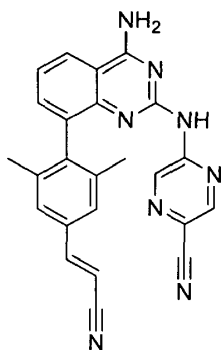
50

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

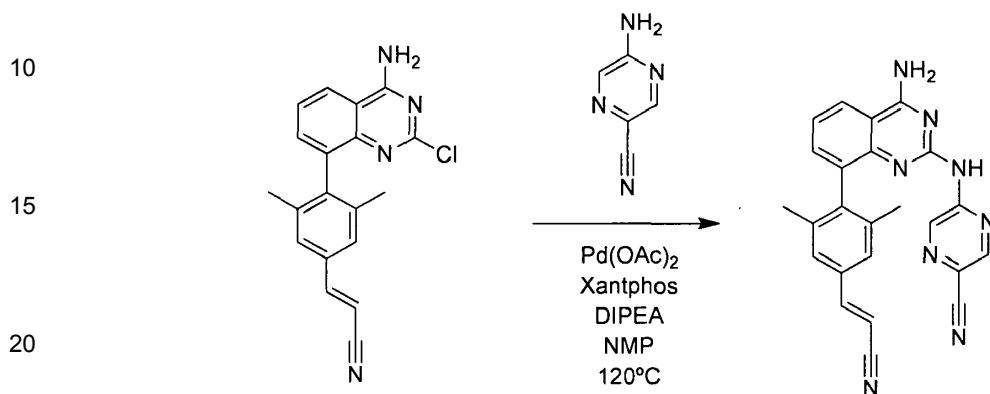
55

60

65



5 **Síntesis de (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)pirazin-2-carbonitrilo (Compuesto 12)**



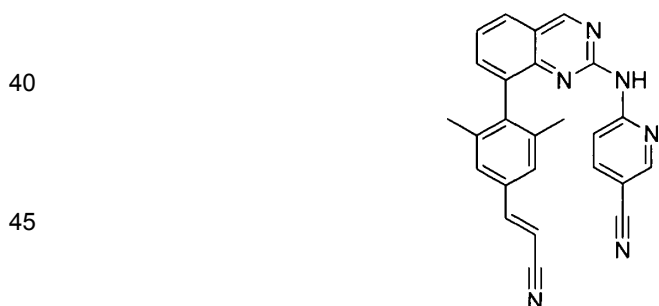
**Compuesto 12**

25 El compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (22 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc., AK-21935), *N,N*-diisopropil-etilamina (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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 0-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **12**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,85 – 7,28 (m, 6H), 6,59 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). LCMS (m/z) 419,3 [M+H], Tr = 1,89 min (método 2 de LCMS).

30

**Ejemplo 13**

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



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

55

60

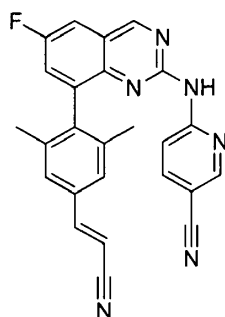
65



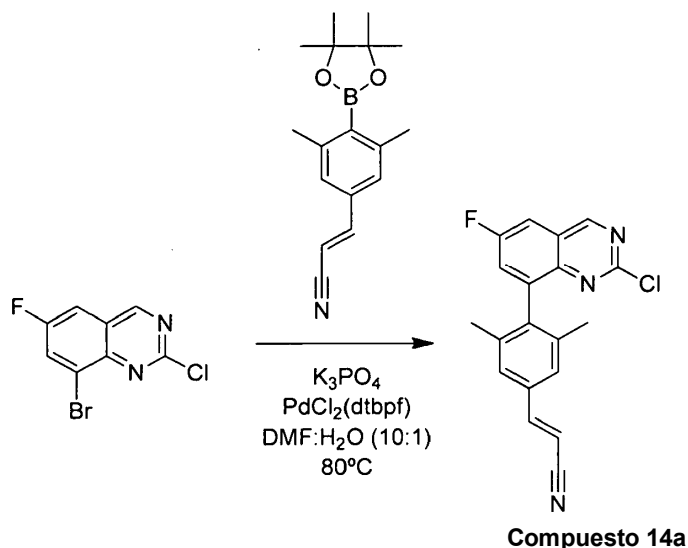
El compuesto 13a (508 mg, 1,60 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (567 mg, 4,77 mmol, Ark Pharm Inc., AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (1,64 g, 12,71 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis (difenilfosfina) (93 mg, 0,16 mmol) y acetato de paladio (II) (36 mg, 0,16 mmol) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (10 ml). La reacción se calentó a 80 °C en un recipiente sellado 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 una mezcla adicional de hexano/acetato de etilo (1/1). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con éter dietílico en el baño de ultrasonidos durante 5 minutos. El compuesto sólido se retiró por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **13**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 [M+H], Tr = 1,48 min (método 3 de LCMS).

## 15 Ejemplo 14

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

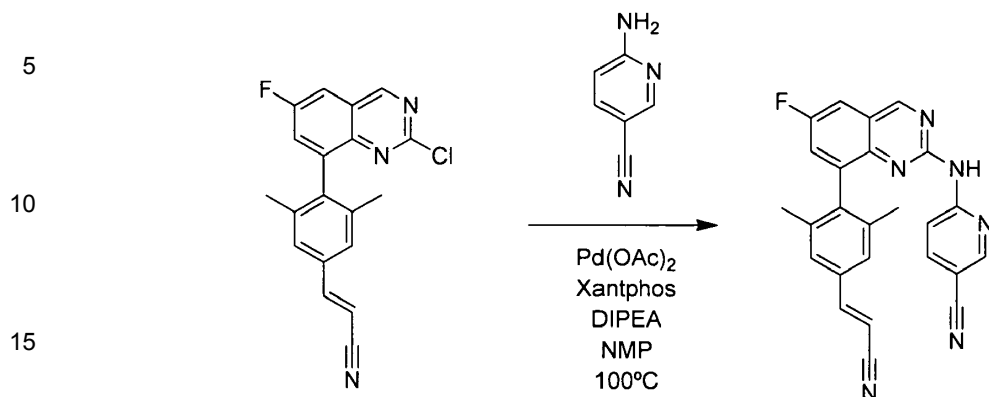


#### Etapas 1: (*E*)-3-(4-(2-cloro-6-fluoroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 14a)



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-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (50 mg, 0,08 mmol) y fosfato de potasio monohidrato tribásico (200 mg, 0,77 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y agua (0,3 ml) se calentaron en argón a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en *iso*-hexanos) para proporcionar compuesto **14a**. LCMS (*m/z*) 337,9 [M+H], Tr = 4,52 min (método 1 de LCMS).

#### 65 Etapa 2: Síntesis de (*E*)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (Compuesto 14)

**Compuesto 14**

20 El compuesto 14aa (100 mg, 0,30 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (3 ml). La reacción se calentó a 100 °C en un recipiente sellado durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 60-100 % en *iso*-hexanos y luego gradiente de metanol al 0-20 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título **14**.  
 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

**Ejemplo 15**

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

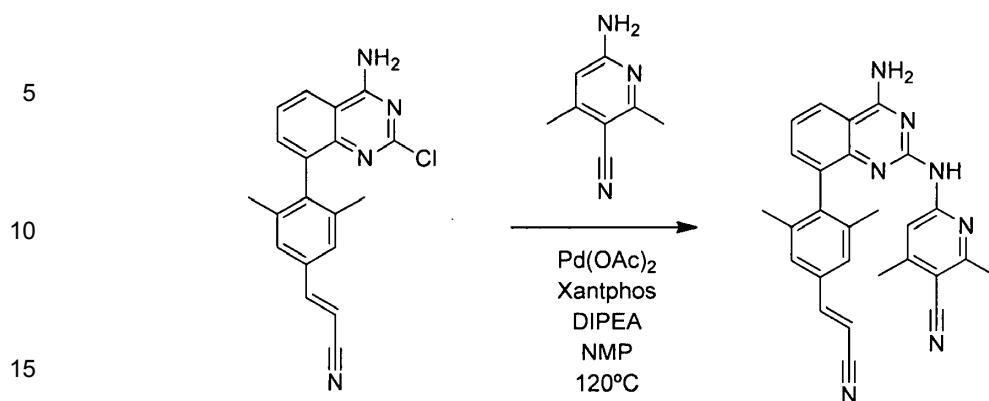


50 **Síntesis de (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2,4-dimetilnicotinonitrilo (compuesto 15)**

55

60

65

**Compuesto 15**

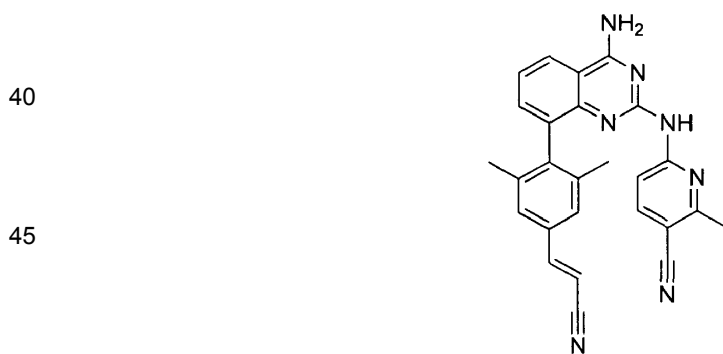
20 El compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitrilo (26 mg, 0,18 mmol, Key Organics Ltd, 1X-0933), N,N-diisopropiletilamina (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil) bis (difenilfosfina) (4 mg, 0,006 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,006 mmol) se combinaron en argón en N-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 4 horas. 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 y esta solución se filtró a través de una capa de gel de sílice de 2 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con éter dietílico en el baño de ultrasonidos durante 5 minutos. El compuesto sólido se retiró por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **15**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,56 (s a, 1H), 9,29 (s a, 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 (s a, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,62 (s a, 3H). LCMS (*m/z*) 446,4 [M+H], Tr = 1,19 min (método 3 de LCMS).

25

30

**Ejemplo 16**

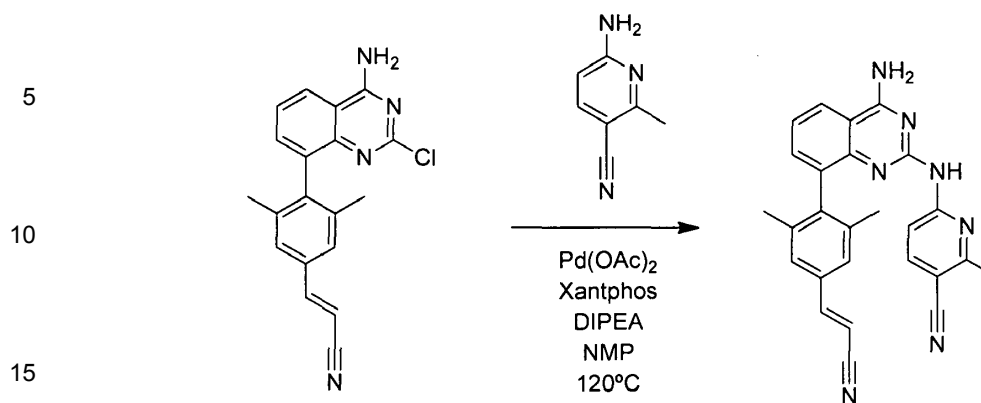
35 **(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-2-metilnicotinonitrilo-**  
**Compuesto 16**



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

60

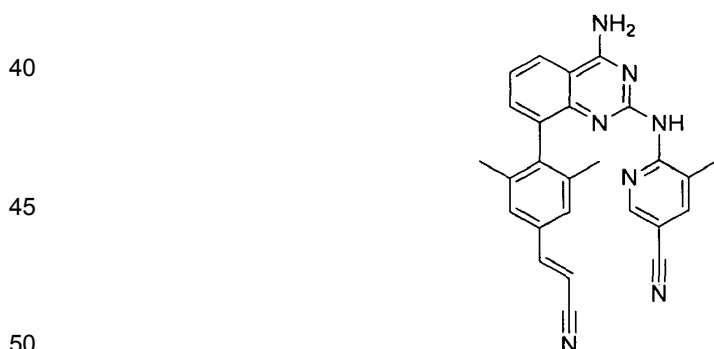
65

**Compuesto 16**

20 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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se  
 calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 4 horas. 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 y esta solución se filtró a través de una capa de gel de sílice de 2 cm que se lavó con acetato de  
 etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con éter  
 dietílico en el baño de ultrasonidos durante 5 minutos. El compuesto sólido se retiró por filtración y se lavó dos veces  
 con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **16**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 3 de LCMS).

**Ejemplo 17**

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

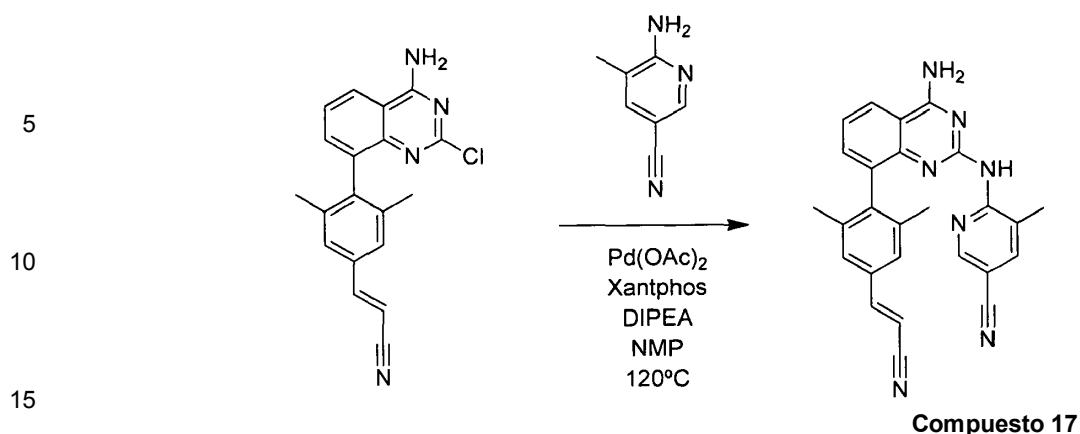


55 **Síntesis de (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil) -2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino) -5-metilnicotinonitrilo**  
**(compuesto 17)**

60

65





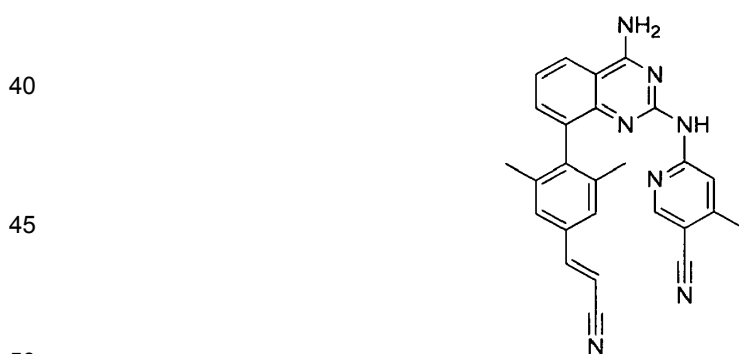
20 El compuesto 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-5-metilnicotinonitrilo (24 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc., AK-25043), *N,N*-diisopropiletilamina (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis (difenilfosfina) (4 mg, 0,006 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,006 mmol) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 4 horas. 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 y esta solución se filtró a través de una capa de gel de sílice de 2 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con éter dietílico en el baño de ultrasonidos durante 5 minutos. El compuesto sólido se retiró por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **17**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 3 de LCMS).

25

30

#### Ejemplo 18

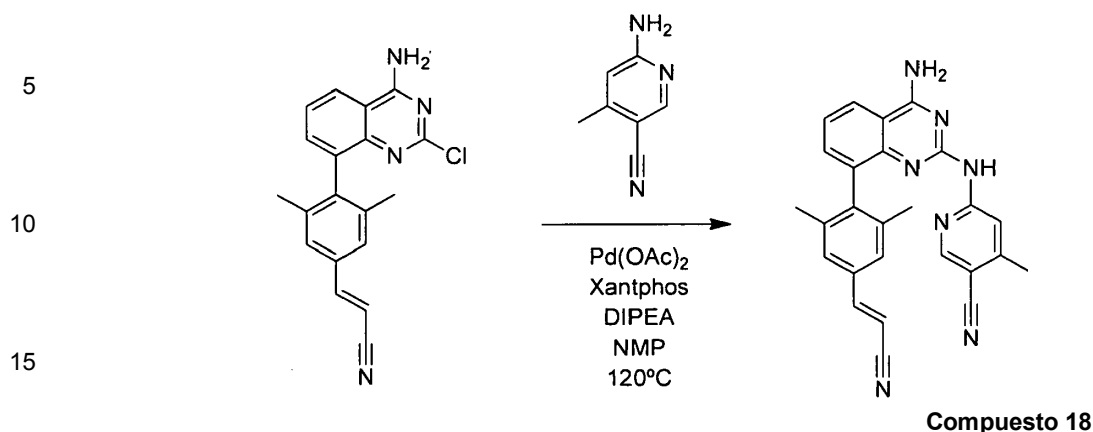
35 **(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)-4-metilnicotinonitrilo-**  
**Compuesto 18**



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

60

65



20

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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 4 horas. 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 y esta solución se filtró a través de una capa de gel de sílice de 2 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se trató con éter dietílico en el baño de ultrasonidos durante 5 minutos. El compuesto sólido se retiró por filtración y se lavó dos veces con éter dietílico y una vez con hexano para proporcionar el compuesto del título **18**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,97 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 9,32 (s a, 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 (método 3 de LCMS).

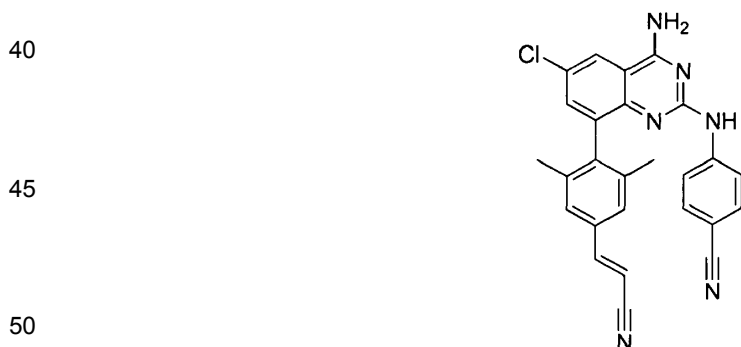
25

30

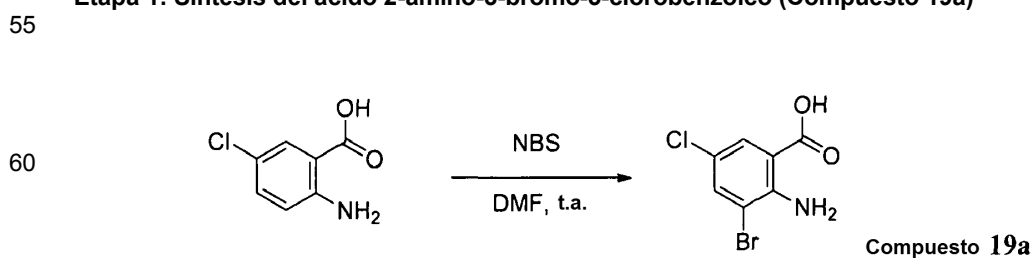
### Ejemplo 19

35

**(*E*)-4-((4-Amino-6-cloro-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo-**  
**Compuesto 19**



### Etapa 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-clorobenzoico (Compuesto 19a)

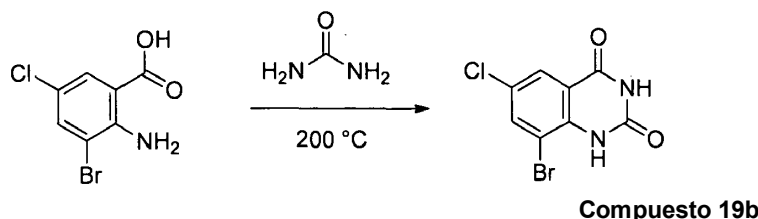


Una mezcla de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (5 g, 29 mmol, Ark Pharm Inc., AK-26989) y *N*-bromosuccinimida (5,4 g, 30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y el producto se extrajo con éter dietílico (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 proporcionar el compuesto del título **19a**. LCMS (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 4,05 min (método 1 de LCMS).

**Etap 2: Síntesis de 8-bromo-6-cloroquinazolina-2,4 (1H,3H) -diona (compuesto 19b)**

10

15

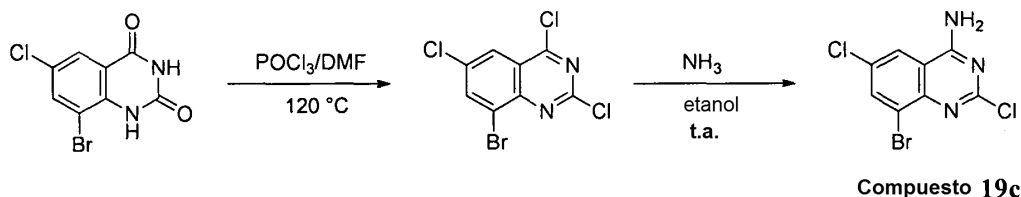


Una mezcla del compuesto 19a (5,3 g, 21 mmol) y urea (30 g, 500 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con metanol (100 ml) y el producto se filtró. El sólido se lavó con agua (50 ml) y metanol (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **19b**. LCMS (m/z) 275,0 [M+H], Tr = 3,32 min (método 1 de LCMS).

**Etap 3: Síntesis de 8-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-amina (compuesto 19c)**

30

35



Una mezcla de compuesto 19b (5,3 g, 21 mmol), oxicluro de fósforo (V) (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (200 ml) y el producto se retiró por filtración. 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**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

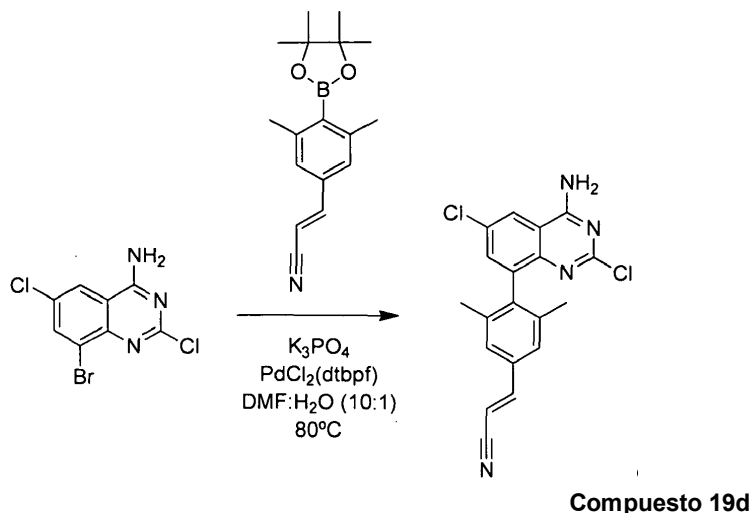
**Etap 4: Síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2,6-dicloroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 19d)**

50

55

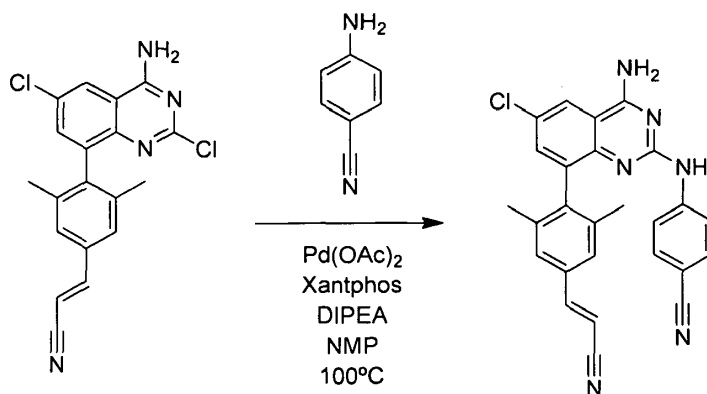
60

65



Una mezcla de compuesto 19c (146 mg, 0,5 mmol), el compuesto 1c (170 mg, 0,6 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (230 mg, 1 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), el complejo con diclorometano (65 mg, 0,1 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 5,5 ml) en 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 % acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **19d**. LCMS (*m/z*) 369,0 [M+H], Tr = 4,30 (método 1 de LCMS).

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

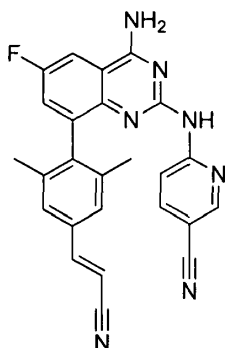


**Compuesto 19**

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) en argón. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletamina (174 µl, 1 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 40-60 % en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 5-100 %, acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **19**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

#### Ejemplo 20

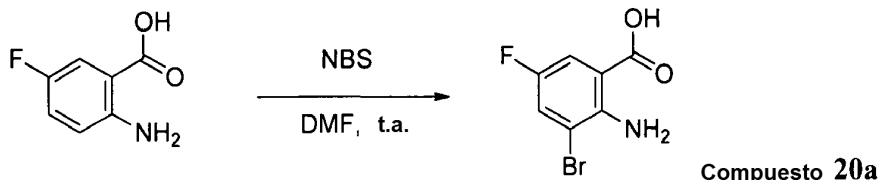
**(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo-Compuesto 20**



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

5

10

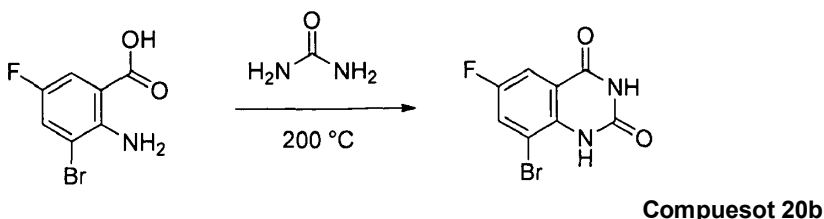


15 Una mezcla de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (10 g, 65 mmol, Ark Pharm Inc., AK-35193) y *N*-bromosuccinimida (12 g, 67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml), el producto sólido se separó por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **20a**. LCMS (*m/z*) 233,7 [M+H], Tr = 3,75 min (método 1 de LCMS).

**Etapa 2: Síntesis de 8-bromo-6-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Compuesto 20b)**

25

30

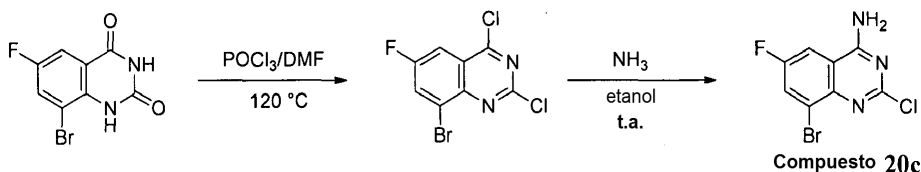


35 Una mezcla del compuesto 20a (12 g, 51 mmol) y urea (20 g, 333 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se retiró por filtración y se lavó con metanol (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **20b**. LCMS (*m/z*) 259,0 [M+H], Tr = 3,23 min (método 1 de LCMS).

**Etapa 3: Síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolin-4-amina (compuesto 20c)**

40

45



50 Una mezcla del compuesto 20b (3 g, 20 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (20 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de agua y hielo (200 ml) y el producto sólido se separó por filtración. 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 reacción se evaporó a sequedad y el residuo sólido se suspendió en agua. El producto sólido se retiró por filtración para proporcionar el compuesto del título **20c**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

**Etapa 4: Síntesis de (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-fluoroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 20d)**

60

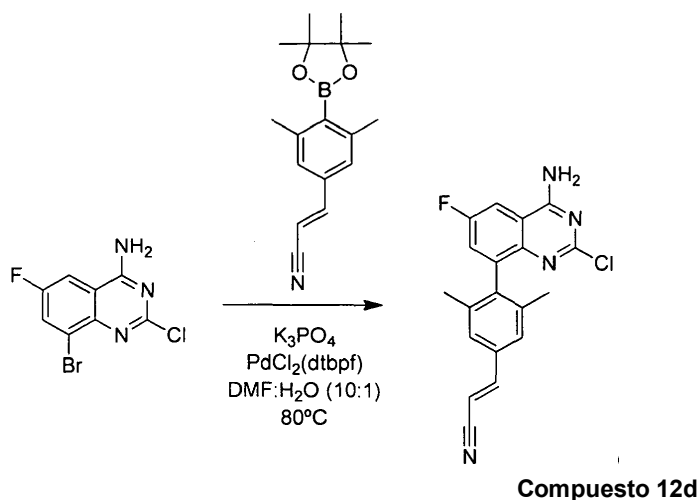
65

5

10

15

20



25

Una mezcla de compuesto 20c (276 mg, 1 mmol), compuesto 1c (340 mg, 1,2 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (460 mg, 2 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (65 mg, 0,1 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 11 ml) en 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 % acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **20d**. LCMS (*m/z*) 352,9 [M+H], Tr = 4,12 min (método 1 de LCMS).

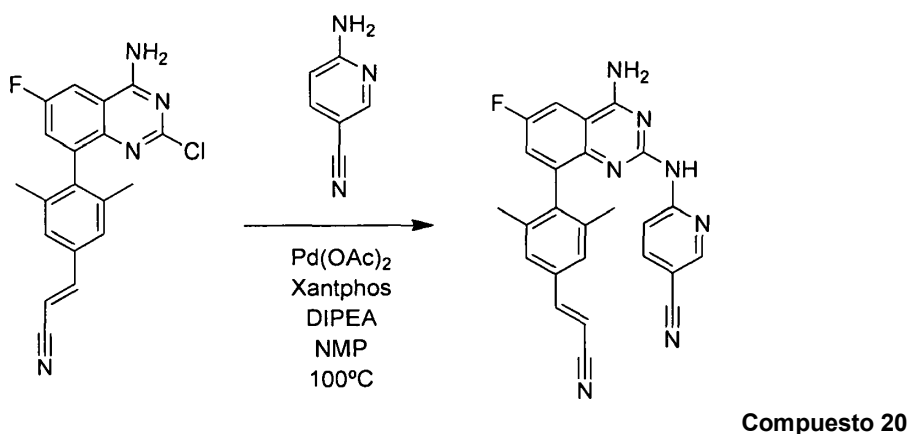
30

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

35

40

45



50

55

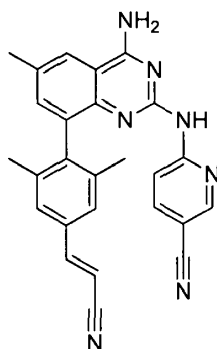
60

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-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (58 mg, 0,1 mmol) se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona (5 ml) en argón. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (348 µl, 2 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 40-100 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 5-100 %, de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título **20** como la sal TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,56 (s a, 1H), 9,46 (s a, 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 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 1,98 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 435,8 [M+H], Tr = 3,45 min (método 1 de LCMS).

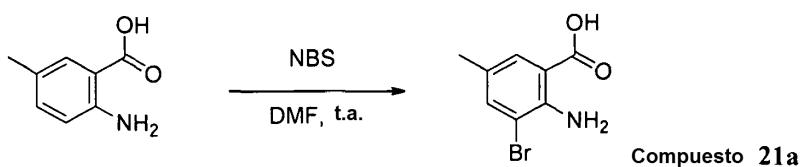
### Ejemplo 21

65

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

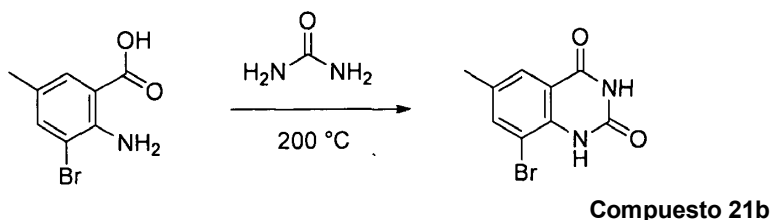


**Etapa 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoico (Compuesto 21a)**



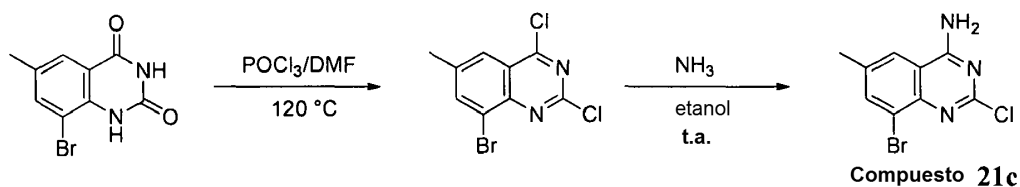
Una mezcla de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (10 g, 66 mmol, Ark Pharm, Inc AK-34555) y *N*-bromosuccinimida (12 g, 67 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y el producto sólido se separó por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **21a**. LCMS (*m/z*) 229,80 [M+H], Tr = 3,87 min (método 1 de LCMS).

**Etapa 2: Síntesis de 8-bromo-6-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Compuesto 21b)**



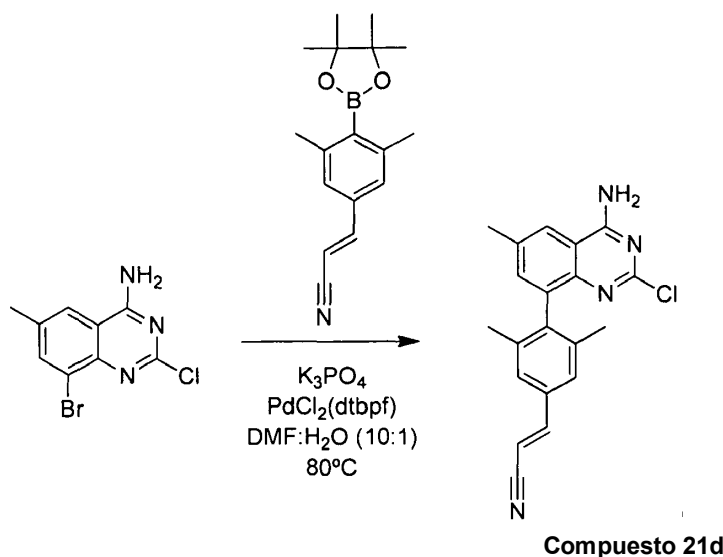
Una mezcla del compuesto 21a (5 g, 22 mmol) y urea (30 g, 500 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se retiró por filtración y se lavó con metanol (50 ml) y agua (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **21b**. LCMS (*m/z*) 254,7 [M+H], Tr = 3,19 min (método 1 de LCMS).

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



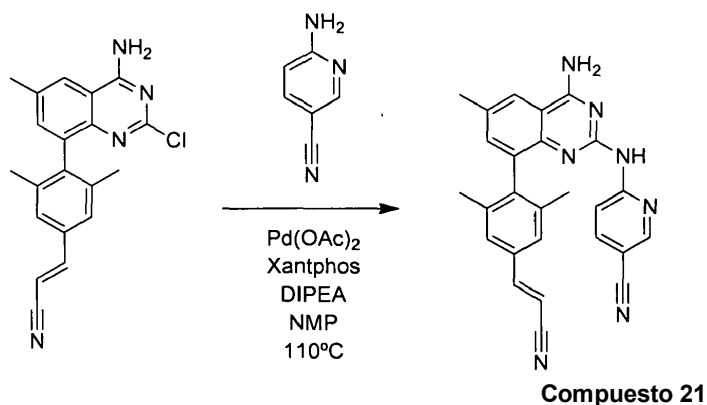
Una mezcla del compuesto 21b (5 g, 20 mmol), oxiclorigo de fósforo (V) (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de agua y hielo (200 ml) y el producto sólido se separó por filtración. El sólido se secó al 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 retiró por filtración para proporcionar el compuesto del título **21c**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

**Etapa 4: Síntesis de (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-metilquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 21d)**



Una mezcla del compuesto 21c (273 mg, 1 mmol), el compuesto 1c (340 mg, 1,2 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (460 mg, 2 mmol) y [1,1-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (65 mg, 0,1 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 5,5 ml) en argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 40-100 % acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **21d**. LCMS (m/z) 348,9 [M+H], Tr = 4,17 min (método 1 de LCMS).

**Etapa 5: Síntesis de (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metilquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (Compuesto 21)**



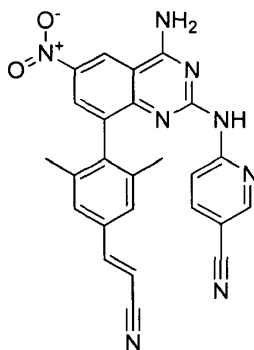
Una mezcla del compuesto 21d (175 mg, 0,5 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (298 mg, 2,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (23 mg, 0,1 mmol) y (9,9- dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (58 mg, 0,1 mmol) se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona (5 ml) en argón. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (435 µl, 2,5 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 6 horas. El producto se aisló mediante



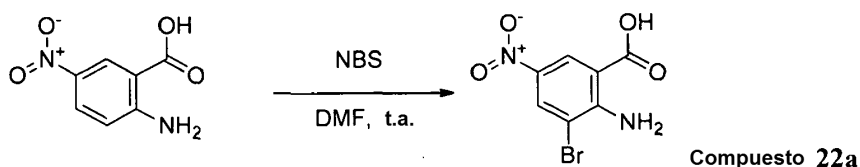
5 cromatografía en gel de sílice (gradiente de 40-100 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 5-100 %, de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título **21** como la sal TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

### Ejemplo 22

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

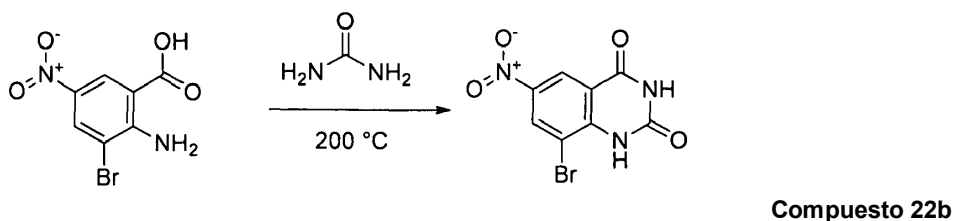


Etapa 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-nitrobenzoico (Compuesto 22a)



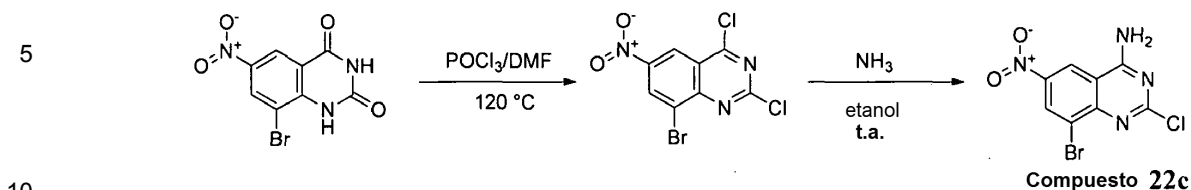
40 Una mezcla de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (5 g, 27 mmol, Sigma-Aldrich) y *N*-bromosuccinimida (6 g, 34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y el producto sólido se separó por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **22a**. LCMS (m/z) 261,03 [M+H], Tr = 3,70 min (método 1 de LCMS).

45 Etapa 2: Síntesis de 8-bromo-6-nitroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Compuesto 22b)



60 Una mezcla del compuesto 22a (5 g, 22 mmol) y urea (20 g, 333 mmol) se calentó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se retiró por filtración 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 (método 1 de LCMS).

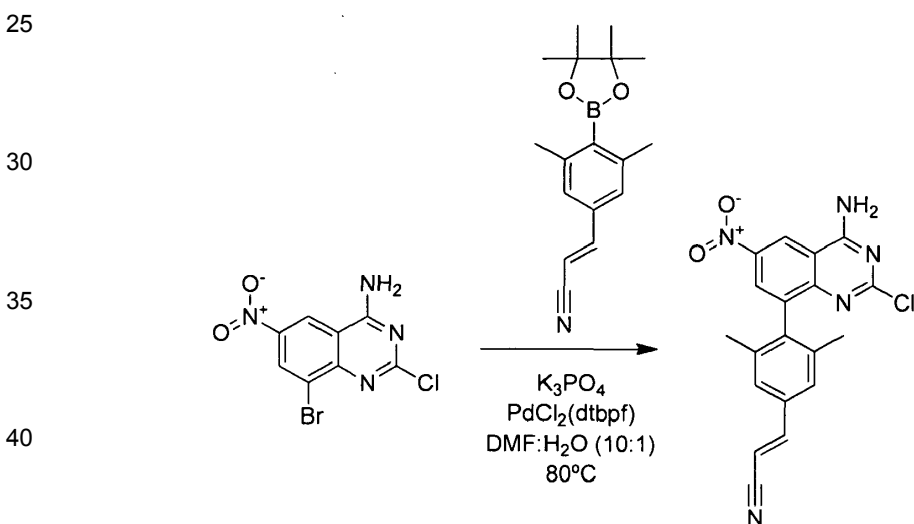
65 Etapa 3: Síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-nitroquinazolin-4-amina (compuesto 22c)



15 Una mezcla de compuesto 22b (5 g, 17 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (15 ml) y *N,N*-dimetilformamida (4 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de agua y hielo (200 ml) y el producto sólido se separó por filtración. 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 reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua. El producto sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título **22c**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

20

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



45 Una mezcla del compuesto 22c (152 mg, 0,5 mmol), EL compuesto 1c (170 mg, ,6 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (230 mg, 1 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (33 mg, 0,05 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 5,5 ml) en argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 7 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 40-100 % acetato de etilo en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **22d**. LCMS (*m/z*) 379,9 [M+H], Tr = 4,40 min (método 1 de LCMS).

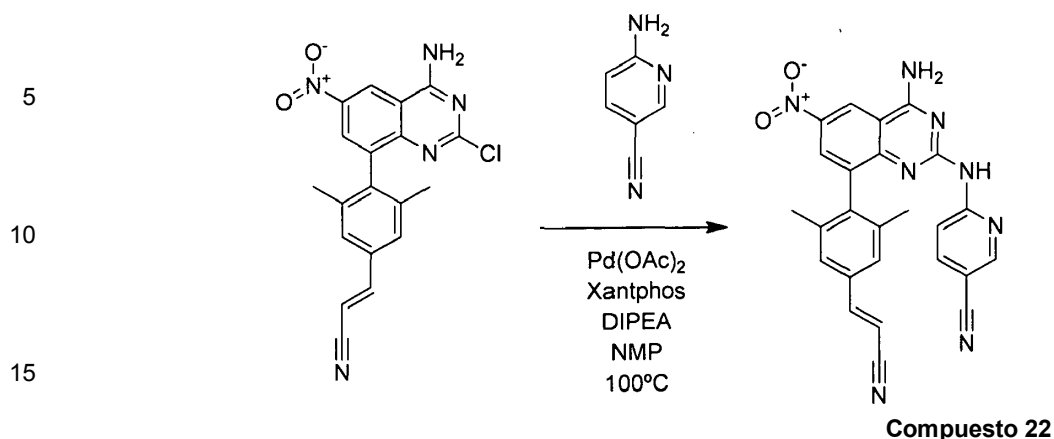
50

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

55

60

65

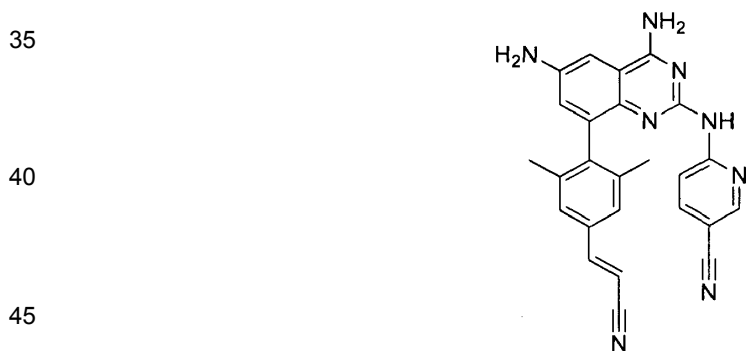


20 Una mezcla del compuesto 22d (110 mg, 0,29 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (171 mg, 1,45 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol) y (9,9- dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (34 mg, 0,06 mmol) se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona (5 ml) en argón. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (514  $\mu$ l, 2,95 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. El producto se aisló mediante

25 cromatografía en gel de sílice (gradiente de 40-100 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 5-100 %, de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título **22** como la sal TFA. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,43 (s a, 2H), 7,80 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H), 7,77 – 7,50 (m, 7H), 7,48 (s a, 1H), 6,53 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H), 1,97 (s, 6H). LCMS ( $m/z$ ) 463,0 [M+H], Tr = 3,98 min (método 1 de LCMS).

### Ejemplo 23

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

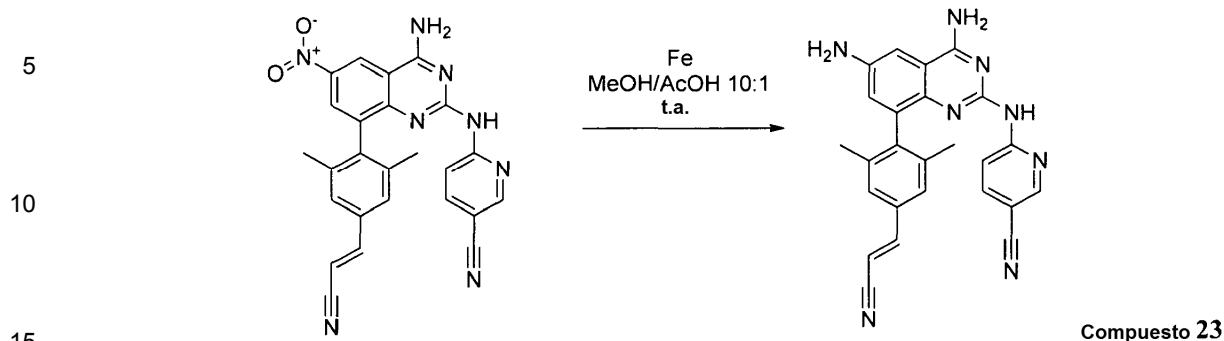


50 **Síntesis de (E)-6-((4,6-diamino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino) nicotinonitrilo (compuesto 23)**

55

60

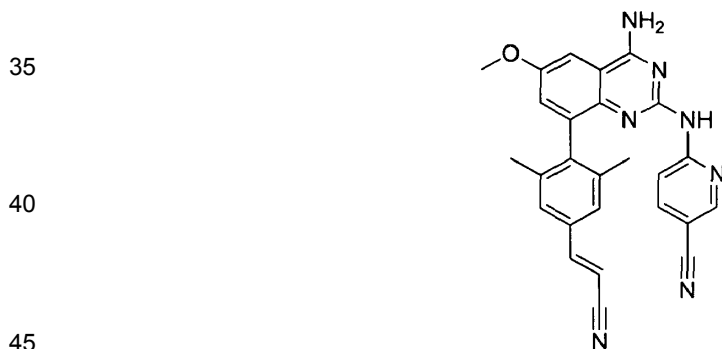
65



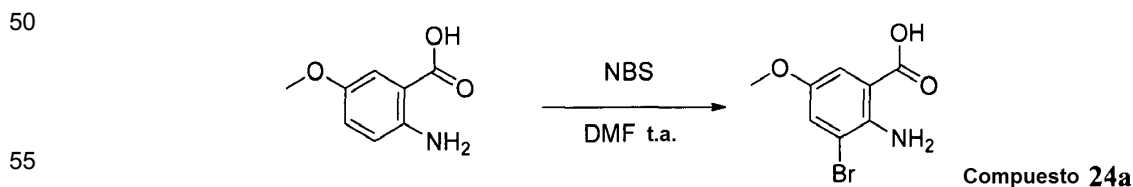
20 El compuesto 22 (20 mg, 0,043 mmol) se disolvió en la mezcla de metanol y ácido acético (10:1, 2 ml), se añadió polvo de hierro (20 mg, 0,358 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 10-100 % en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 5-100 %, de acetonitrilo en agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título **23** como la sal TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

#### Ejemplo 24

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



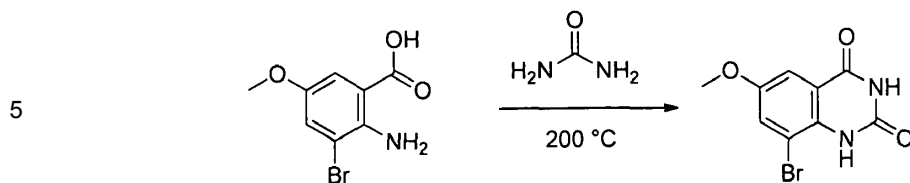
#### Etapa 1: Síntesis del ácido 2-amino-3-bromo-5-metoxibenzoico (Compuesto 24a)



60 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) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y el producto sólido se separó por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **24a**. LCMS (*m/z*) 245,8 [M+H], Tr = 4,06 min (método 1 de LCMS).

#### Etapa 2: Síntesis de 8-bromo-6-metoxiquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Compuesto 24b)

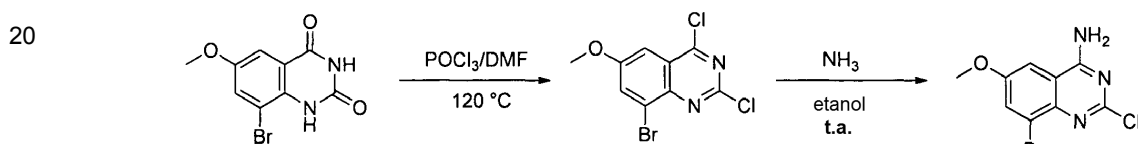
65



Compuesto 24 b

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

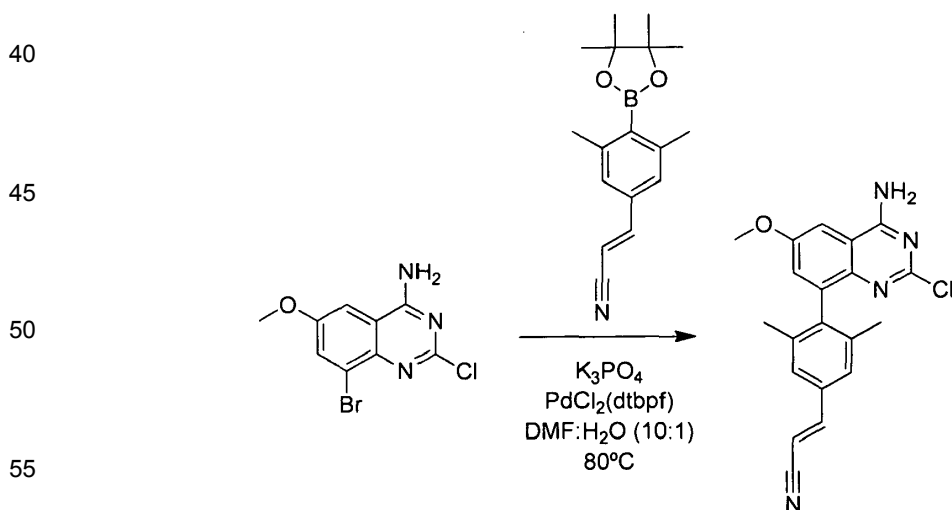
15 **Etapas 3: Síntesis de 8-bromo-2-cloro-6-metoxiquinazolin-4-amina (compuesto 24c)**



Compuesto 24c

Una mezcla del compuesto 24b (2,45 g, 9 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (5 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de agua y hielo (200 ml) y el producto sólido se separó por filtración. 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 reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (20 ml). El producto sólido se retiró por filtración para proporcionar el compuesto del título **24c**. LCMS (m/z) 287,7 [M+H], Tr = 4,33 min (método 1 de LCMS).

35 **Etapas 4: Síntesis de (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-metoxiquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil) acrilonitrilo (Compuesto 24d)**

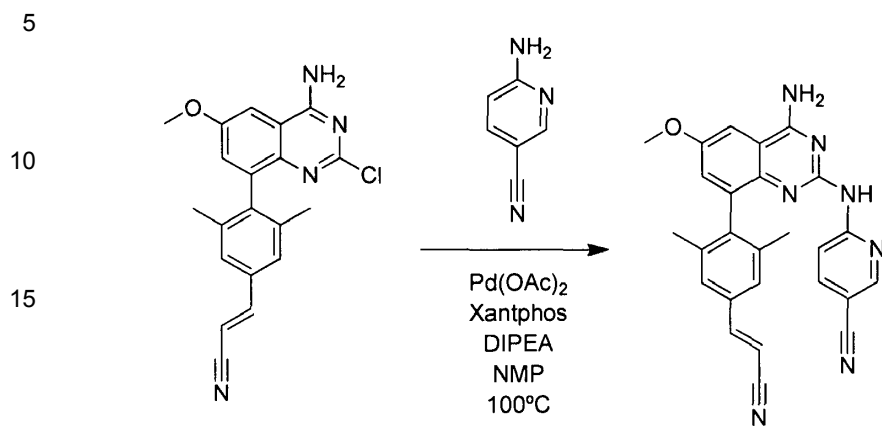


Compuesto 24d

Una mezcla de compuesto 24c (30 mg, 0,1 mmol), el compuesto 1c (34 mg, 0,12 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (46 mg, 0,2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (13 mg, 0,02 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 2 ml) en argón y esta mezcla de 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 50-100 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **24d**. LCMS (m/z) 364,9 [M+H], Tr = 4,65 min (método 1 de LCMS).

65

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



**Compuesto 24**

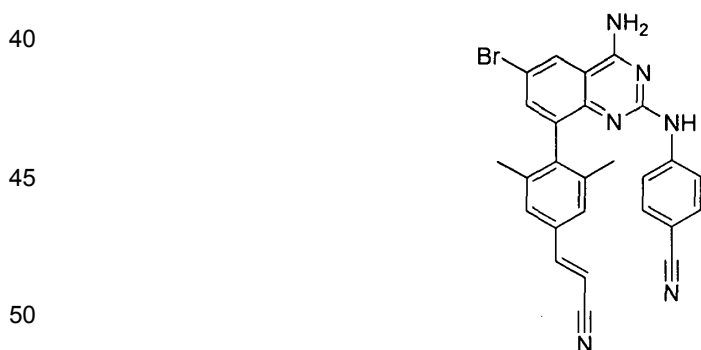
Una mezcla del compuesto 24d (15 mg, 0,041 mmol), 6-aminonitrilo (24 mg, 0,21 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,016 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (10 mg, 0,016 mmol) se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml) en argón. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (37  $\mu$ l, 0,21 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 60-100 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 5-100 %, de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título **24** como la sal TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,52 (s a, 1H), 11,99 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 9,26 (s a, 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 (método 1 de LCMS).

25

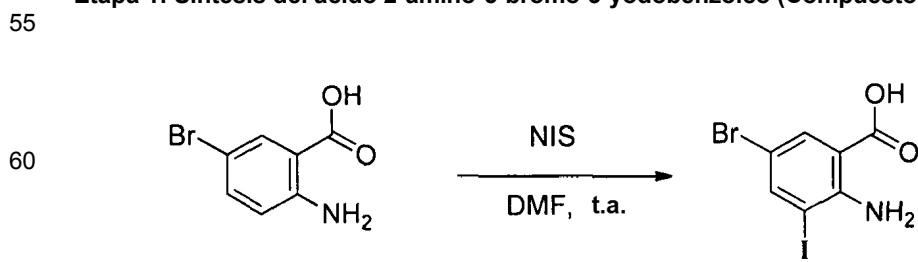
30

**Ejemplo 25**

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



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



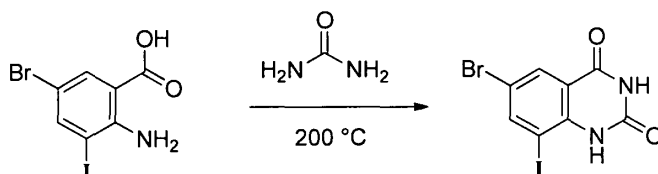
**Compuesto 25a**

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) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). El producto sólido se retiró por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título **25a**. LCMS (m/z) 341,9 [M+H], Tr = 4,53 min (método 1 de LCMS).

5

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

10



15

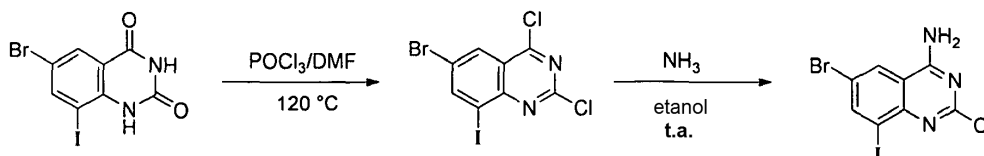
**Compuesto 25b**

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

20

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

25



30

**Compuesto 25c**

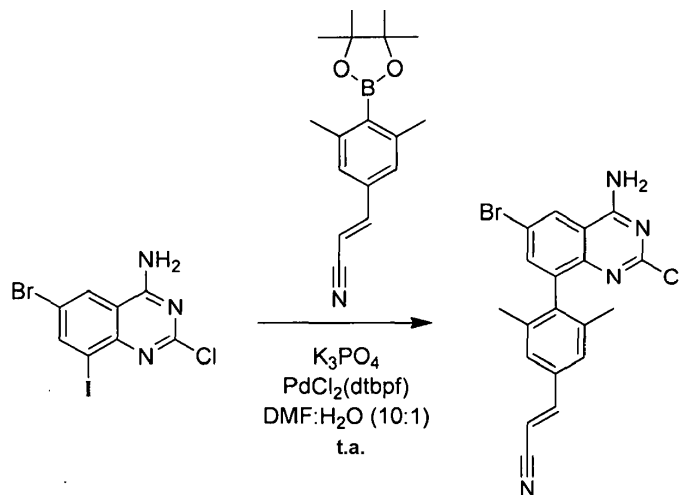
Una mezcla del compuesto 25b (5,33 g, 14,5 mmol), oxocloruro de fósforo (V) (30 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de agua y hielo (200 ml) y el producto sólido se separó por filtración. El sólido se secó 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 reacción se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 10-50 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **25c**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (s a, 2H). LCMS (m/z) 383,9 [M+H], Tr = 5,98 min (método 1 de LCMS).

35

40

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

45



50

55

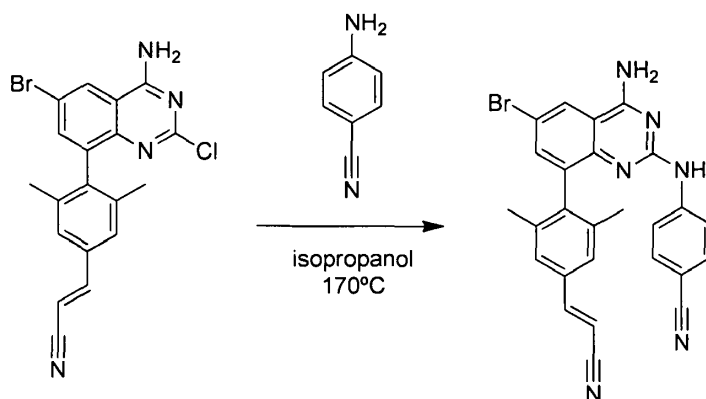
60

65

**Compuesto 25d**

Una mezcla de compuesto 25c (120 mg, 0,31 mmol), compuesto 1c (106 mg, 0,37 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (143 mg, 0,62 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (40 mg, 0,062 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 3 ml) en argón y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de cloruro de amonio saturado y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 30-60% en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **25d**. LCMS (m/z) 412,8 [M+H], Tr = 4,62 min (método 1 de LCMS).

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

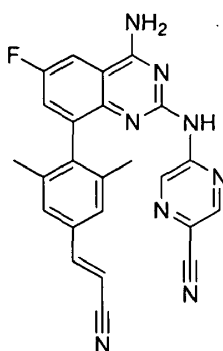


**Compuesto 25**

Una mezcla de compuesto 25d (55 mg, 0,13 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (20 mg, 0,17 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (2 ml) se calentó en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **25**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

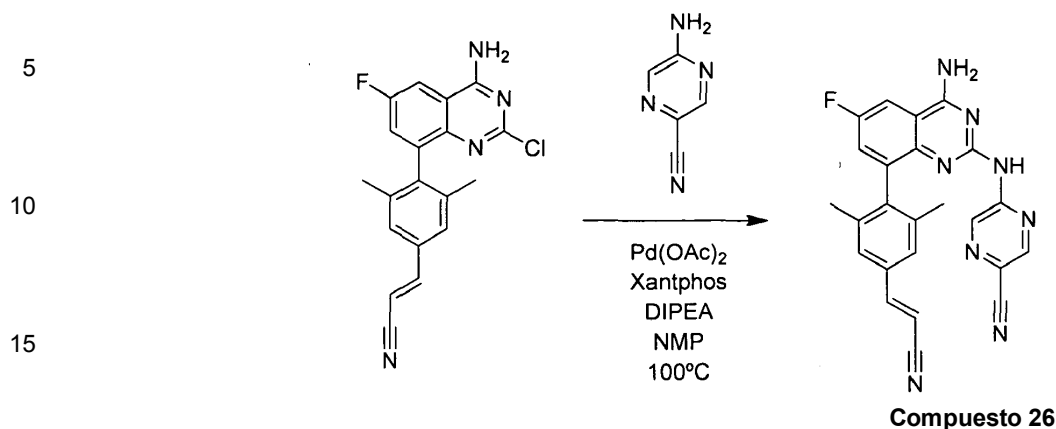
**Ejemplo 26**

**(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)**





20

25

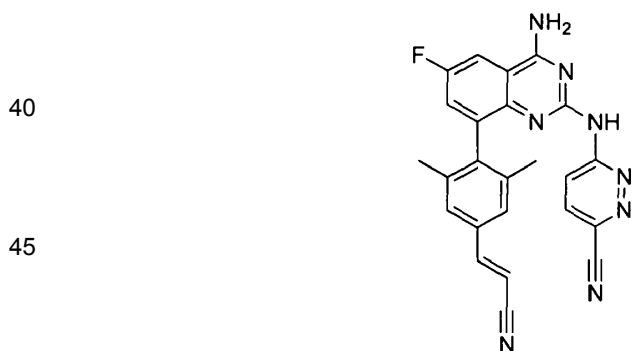
30

El compuesto 20d (92 mg, 0,21 mmol), 5-aminopiridazina-2-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmol, Ark Pharm Inc., AK-21935), *N,N*-diisopropiletilamina (174  $\mu$ 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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (2 ml). La reacción se calentó a 100 °C en un recipiente sellado durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **26**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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 (método 1 de LCMS).

### Ejemplo 27

35

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

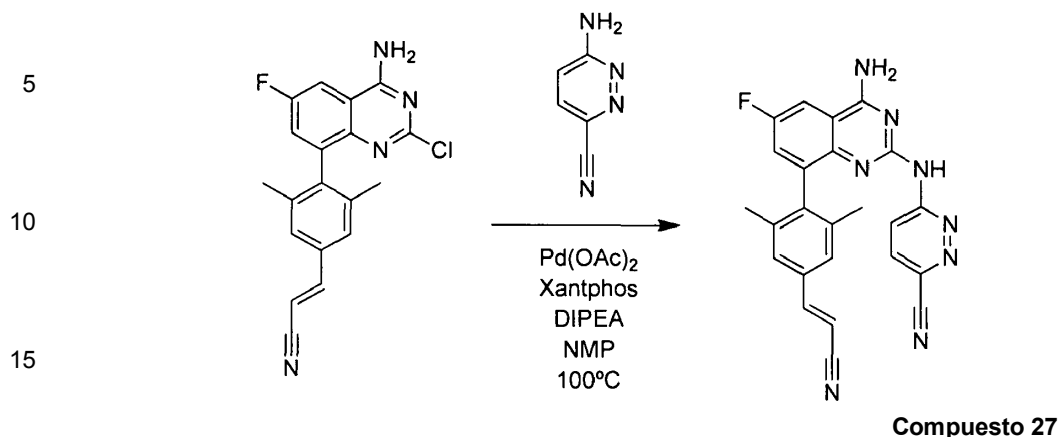


55

60

65

**Síntesis de (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluoroquinazolin-2-il)amino) plridazin-3-carbonitrile (Compuesto 27)**



20 El compuesto 20d (92 mg, 0,21 mmol), 6-aminopiridazina-3-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmol, Matrix Scientific, 112287), *N,N*-diisopropiletilamina (174  $\mu$ 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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (2 ml). La reacción se calentó a 100 °C en un recipiente sellado durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **27**. RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,18 (s a, 1H), 8,06 (s a, 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 (método 1 de LCMS).

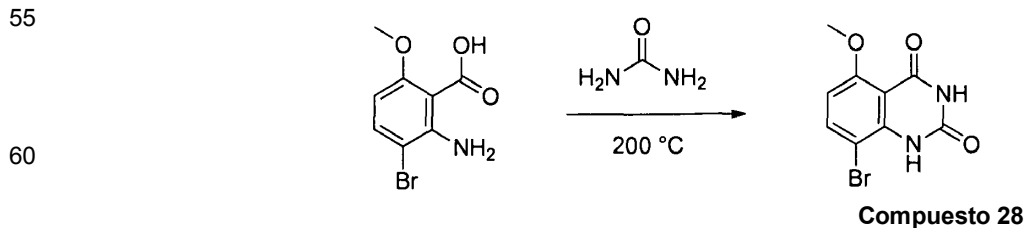
25

### 30 Ejemplo 28

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

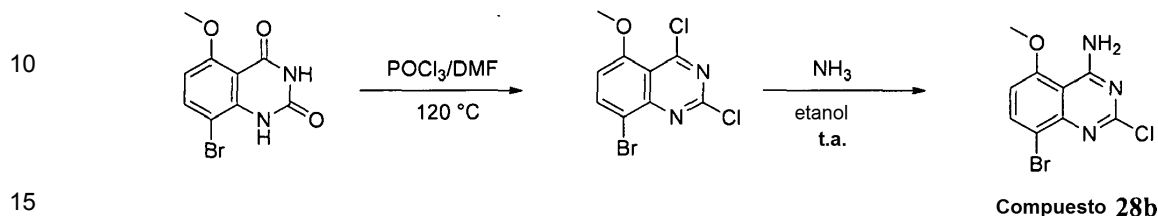


50 **Etapas 1: Síntesis de 8-bromo-5-metoxiquinazolin-2,4(1H, 3i)-diona (compuesto 28a)**



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) se calentó a 200 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El producto sólido se retiró por filtración y se lavó con agua (50 ml) para proporcionar el compuesto del título **28a**.

#### 5 Etapa 2: Síntesis 8-bromo-2-cloro-5-metoxiquinazolin-4-amina (compuesto 28b)

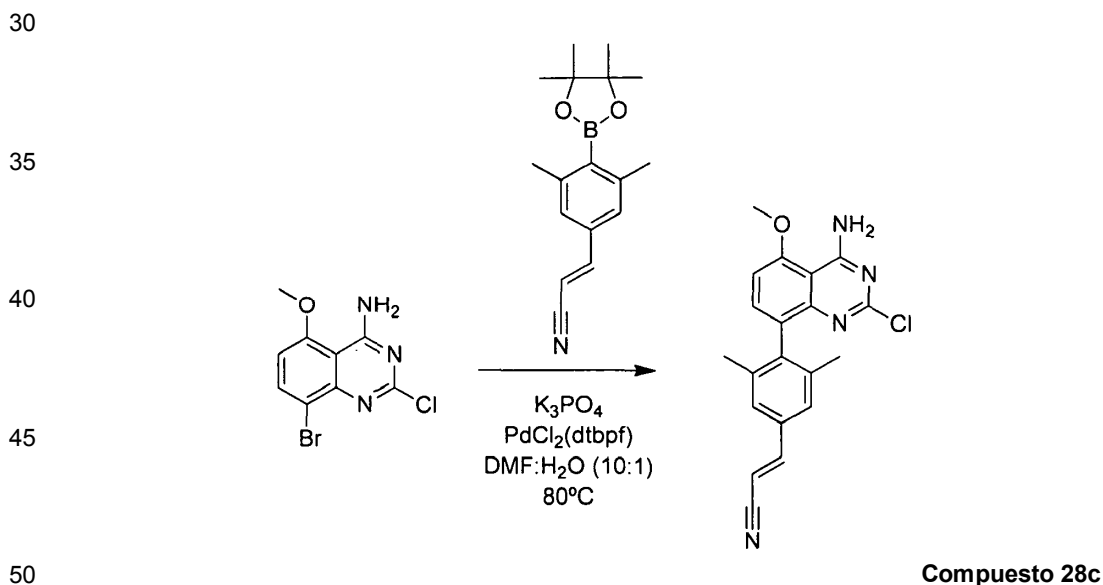


Una mezcla del compuesto 28a (4,67 g, 17 mmol), oxiclورو de fósforo (V) (20 ml) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla de agua y hielo (200 ml) y el producto sólido se separó por filtración. El sólido se secó al 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 reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título **28b**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

20

25

#### Etapa 3: Síntesis de (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloro-5-metoxiquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil) acrilonitrilo (Compuesto 28c)



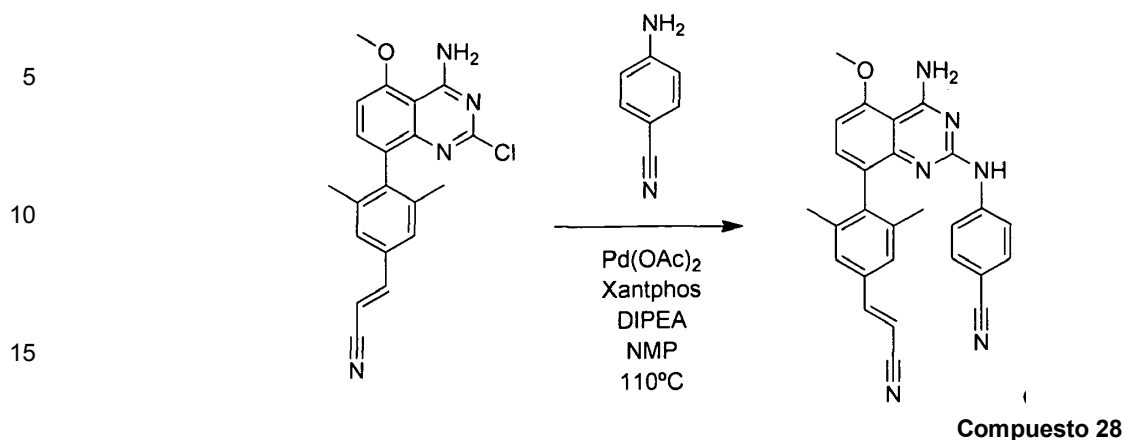
Una mezcla de compuesto 28b (100 mg, 0,35 mmol), compuesto 1c (118 mg, 0,42 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (159 mg, 0,69 mmol) y [1,1-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (23 mg, 0,035 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (10:1, 5 ml) en argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos. 1, 5 ml en argón y esta mezcla de 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 60-100 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **28c**. LCMS (*m/z*) 364,9 [M+H], Tr = 4,38 min (método 1 de LCMS).

55

60

#### Etapa 4: Síntesis de (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 28)

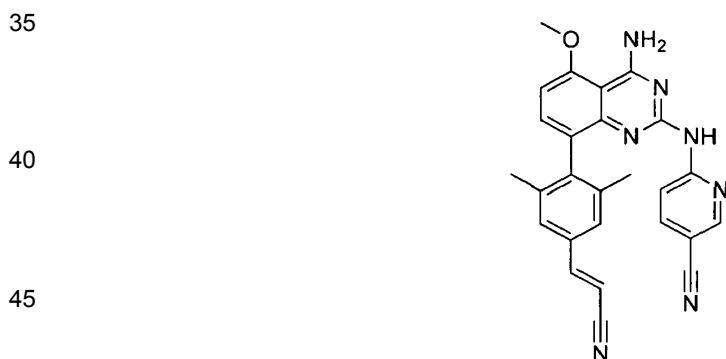
65



20 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) se disolvió en *N*-  
 25 metil-2-pirrolidona (2 ml) en argón. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (87  $\mu$ l, 0,5 mmol) mediante una jeringa  
 y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 6 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice  
 (gradiente de 50-100 % de acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida  
 de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 5-100 %, de acetonitrilo en agua con TFA al 0,1  
 %) para proporcionar el compuesto del título **28** como la sal TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  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 [M+H], Tr = 3,85 min (método 1 de LCMS).

### 30 Ejemplo 29

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

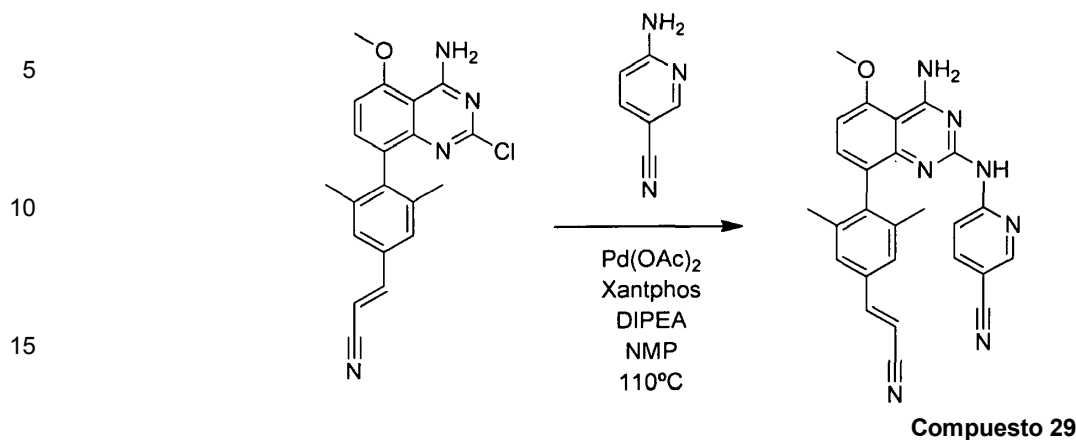


50 **Síntesis de (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxiquinazolin-2-il)amino) nicotinonitrilo**  
**(compuesto 29)**

55

60

65



20 El compuesto **28c** (37 mg, 0,1 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (60 mg, 0,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (87  $\mu$ l, 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) se combinaron en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (2 ml). La reacción se calentó a 110°C en un recipiente sellado durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **29**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,31 (s a, 1H), 11,92 (s a, 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 (método 1 de LCMS).

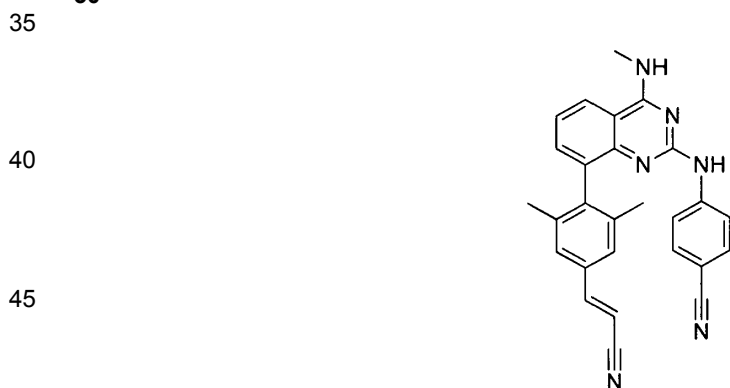
25

30

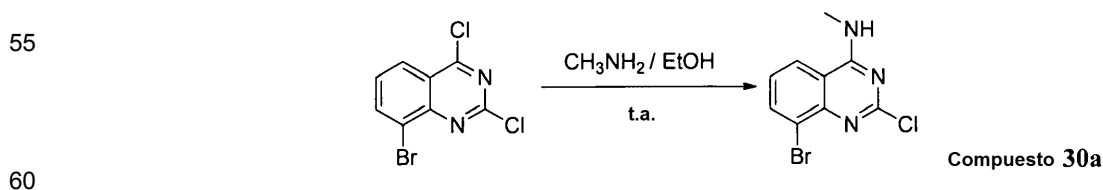
### Ejemplo 30

**(*E*)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo – Compuesto 30**

35



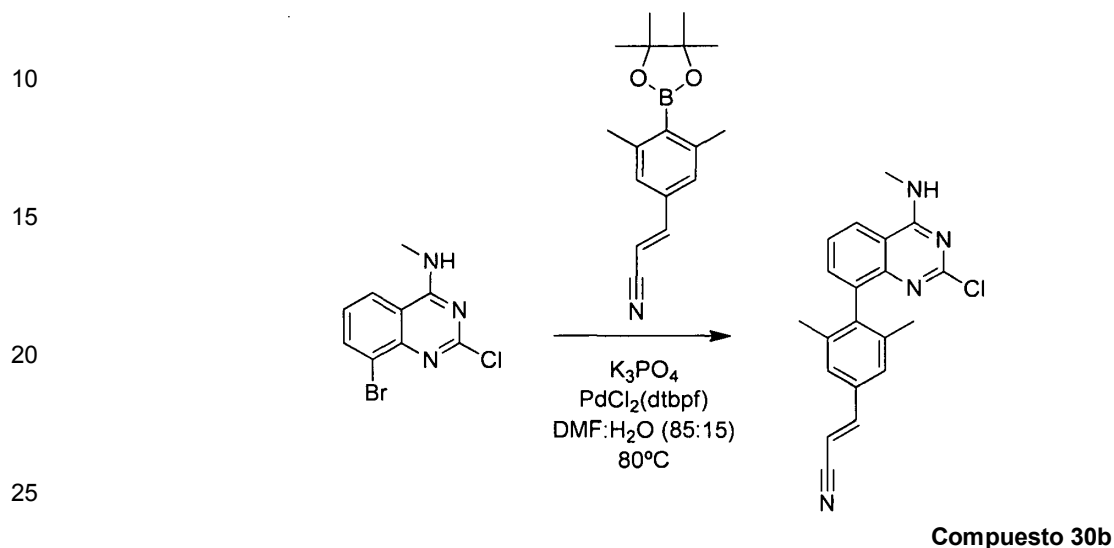
50 **Etapas 1: Síntesis de 8-bromo-2-cloron-metilquinazolin-4-amina (compuesto 30a)**



65 Se disolvió 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 retiró por filtración y se lavó con agua (3 x 5 ml) y pentano (3 x 5 ml) para dar el compuesto del título **30a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$

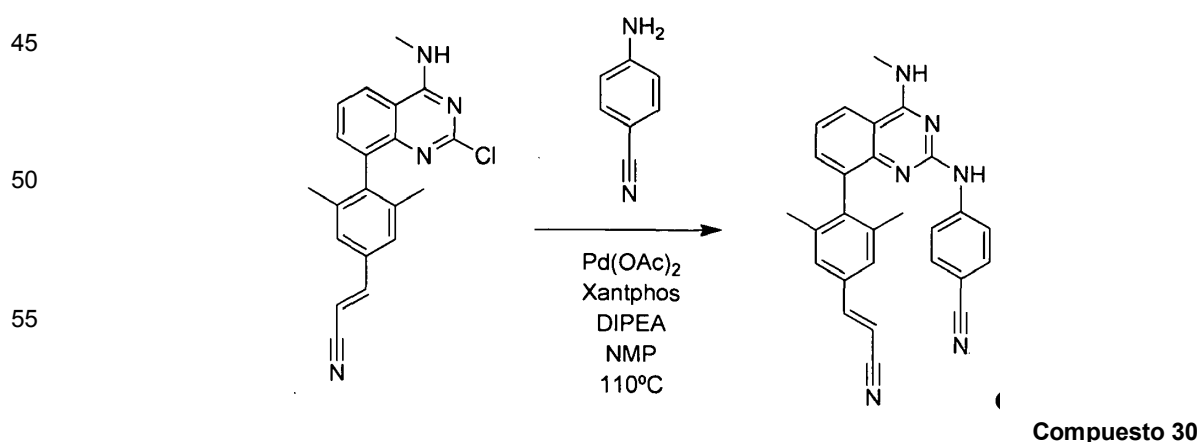
8,96 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,19 (dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,11 (dd,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,42 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 3,00 (d,  $J = 4,3$  Hz, 3H). HRMS: (ESI +) calculado para  $C_9H_8N_3BrCl$  [M+H] 271,9585, encontrado 271,9585. LCMS (m/z) 272,0 [M+H], Tr 3,80 min (método 1 de LCMS).

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



30 Una mezcla de compuesto 30a (110 mg, 0,4 mmol), compuesto 1c (147 mg, 0,52 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (138 mg, 0,6 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II), se disolvió el complejo con diclorometano (26 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (85:15, 5 ml) en argón y esta mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-80 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **30b**. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  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 +) calculado 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 (método 1 de LCMS).

40 **Etapa 3: Síntesis de (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 30)**

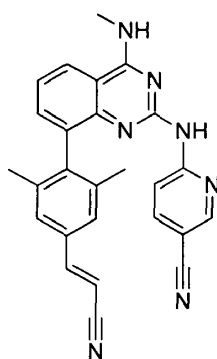


65 Una mezcla del compuesto 30b (52 mg, 0,15 mmol), 4-aminobenzonitrilo (90 mg, 0,75 mmol, Sigma-Aldrich), acetato de paladio (II) (20 mg, 0,064 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dil)bis (difenilfosfina) (40 mg, 0,064 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (3 ml) en argón. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (150  $\mu$ l, 0,85 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión

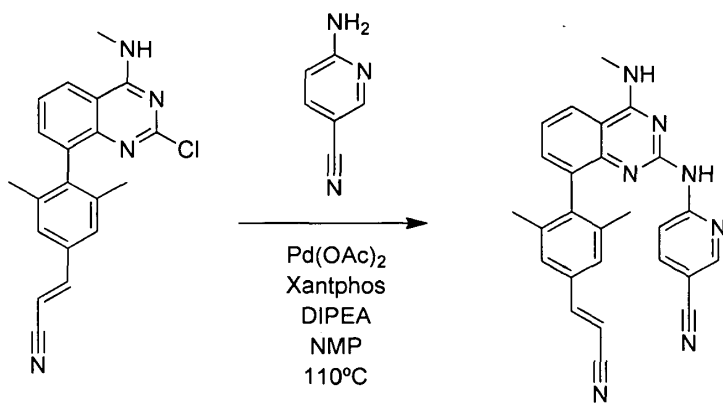
reducida y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 80-100 % acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvieron a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 0-100 %, acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **30**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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+) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 431,1979, encontrado 431,1977. LCMS (m/z) 431,2 [M+H]<sup>+</sup>, Tr 3,67 min (método 1 de LCMS).

### 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**

Una mezcla del compuesto 30b (52 mg, 0,15 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (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) se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona (3 ml) en argón. Después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (150 µl, 0,85 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de 80-100 % acetato de etilo en *iso*-hexanos) y luego se volvieron a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 0-100 %, acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal TFA del compuesto del título **31**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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+) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 432,1931, encontrado 432,1929. LCMS (m/z) 432,2 [M+H]<sup>+</sup>, Tr 3,53 min (método 1 de LCMS).

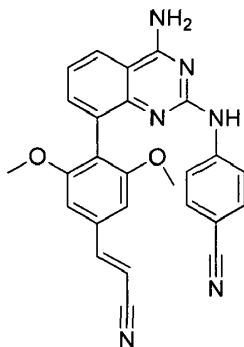
### Ejemplo 32

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

5

10

15

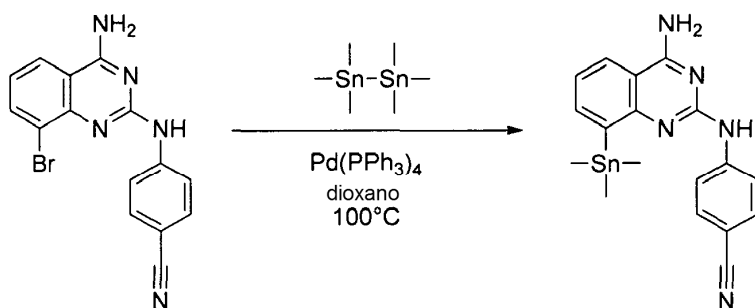


**Etap 1: Síntesis de 4-((4-amino-8-(trimetilstannil) quinazolín-2-il)amino)benzonitrilo (compuesto 32a)**

20

25

30



**Compuesto 32a**

35

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 añadió hexametilditina (1 ml, 4,82 mmol) en argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 14 horas en argón, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 25-50 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **32a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (s, 2H), 7,20 – 7,28 (m, 1H), 0,36 (s, 9H). LCMS (*m/z*) 424,0 [M-H], Tr = 4,84 min (método 1 de LCMS).

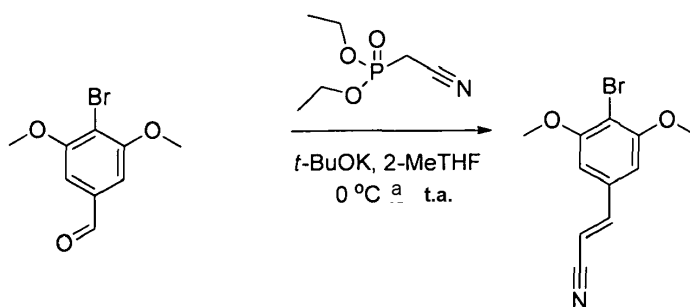
40

**Etap 2: Síntesis de (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)acrilonitrilo (Compuesto 32b)**

45

50

55



**Compuesto 32b**

60

A una solución de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído (24,5 g, 100 mmol, Ark Pharm Inc., AK-34641) y fosfonato de dietilcianometilo (18,6 g, 105 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (400 ml) se añadió lentamente *t*-butóxido de potasio (12,3 g, 110 mmol) a 0 °C en argón. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 0 °C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de 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 MgSO<sub>4</sub> y se filtró a través de una capa de gel de sílice de 3 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo sólido se trató en un baño de ultrasonidos con una mezcla de hexano/éter dietílico (1/3) durante 3 minutos. El producto sólido se retiró por filtración y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del

65



título **32b**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  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 MS, Tr 2,50 min (método LCMS 2).

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

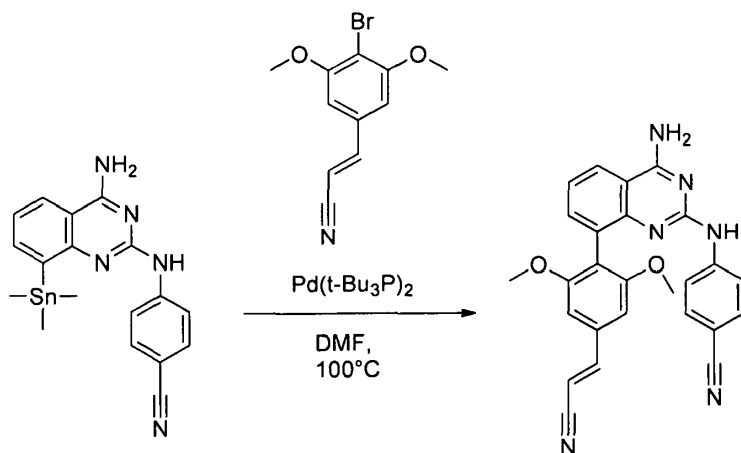
5

10

15

20

25



Compuesto 32

Una mezcla del compuesto 32a (20 mg, 0,047 mmol), compuesto 32b (20 mg, 0,075 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó en argón a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente de 0-100 %, acetonitrilo en agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título **32**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,53 (s a, 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 (s a, 1H), 7,54 (s a, 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 [M+H], Tr = 3,48 min (método 1 de LCMS).

30

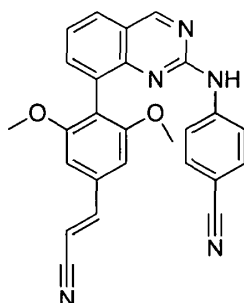
35

### Ejemplo 33

40

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

45



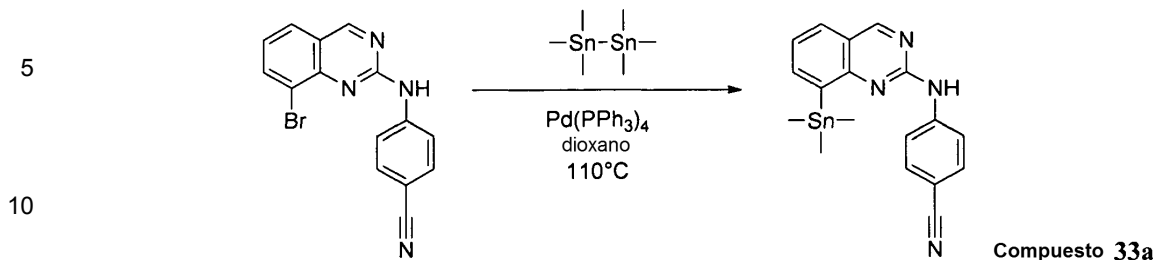
50

55

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

60

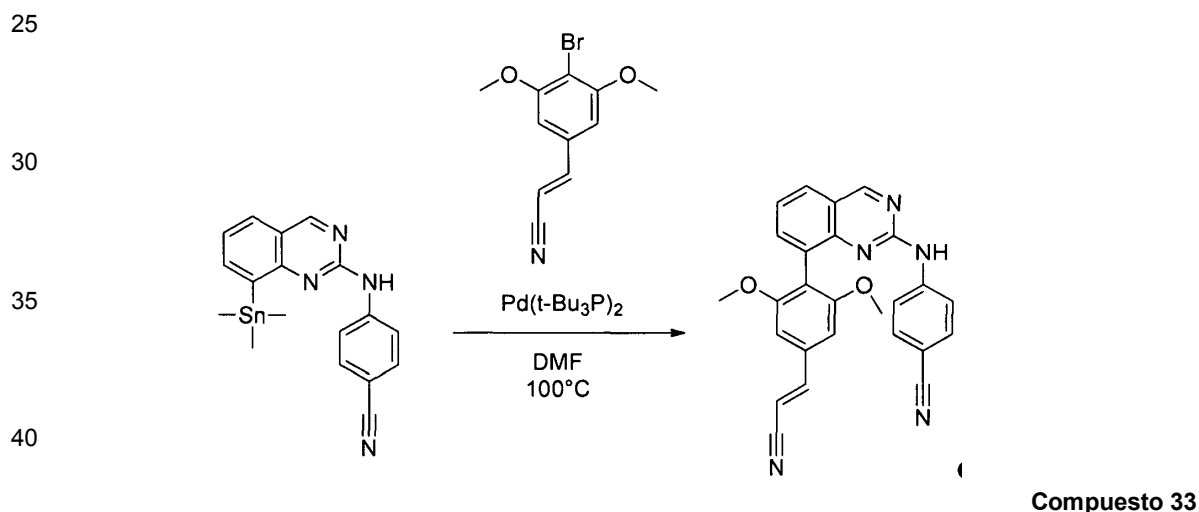
65



15 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 añadió hexametilditina (1 ml, 4,82 mmol) en argón. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 horas en argón, luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título 33a. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

20

**Etapa 2: Síntesis de (*E*)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo (Compuesto 33)**



45 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) se calentó en argón a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en *iso*-hexanos) y luego se repurificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (5,5 g C-18 RediSep columna precargada, gradiente 0-100 %, acetonitrilo en agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título 33. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

50

**Ejemplo 34**

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

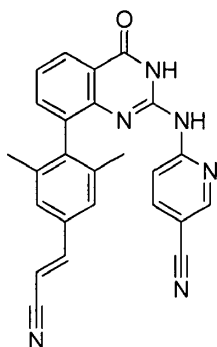
60

65

5

10

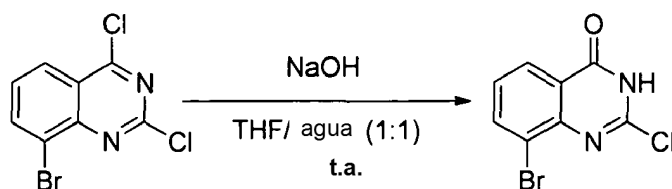
15



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

20

25



**Compuesto 34a**

30

35

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 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético glacial a pH = 5 y se concentró a presión reducida. Se añadió agua y el producto sólido se retiró por filtración y se lavó con agua (3 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título **34a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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+) calculado para C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>EN<sub>2</sub>BrClNa [M+Na] 280,9088, encontrado 280,9089. LCMS (m/z) 259,0 [M+H], Tr 3,58 min (método 1 de LCMS).

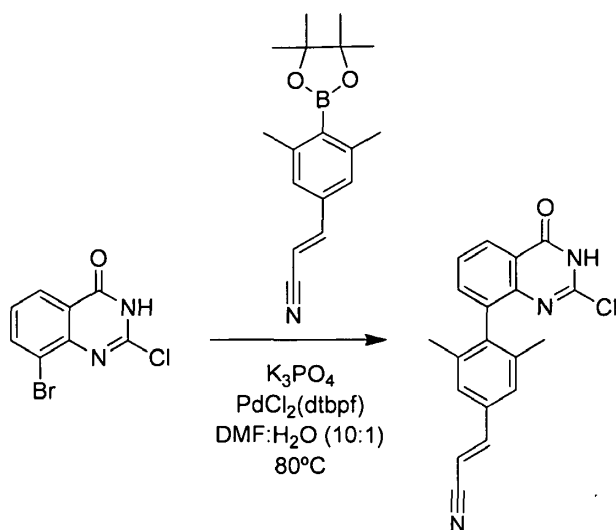
**Etapa 2: Síntesis de (E)-3-(4-(2-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilo (Compuesto 34b)**

40

45

50

55



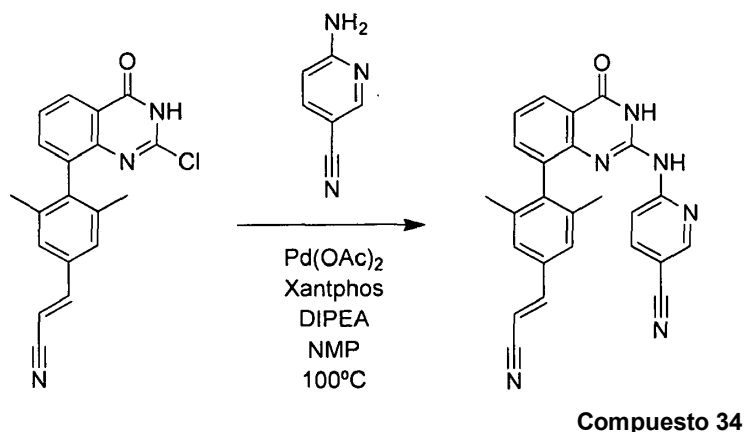
**Compuesto 34b**

65

Una mezcla de compuesto 34a (74 mg, 0,28 mmol), compuesto 1c (120 mg, 0,42 mmol), fosfato de potasio monohidrato tribásico (200 mg, 0,87 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), se disolvió el complejo con diclorometano (30 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua (10:1, 3,3 ml) en

argón y esta mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **34b**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,30 (s, 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 (método 1 de LCMS).

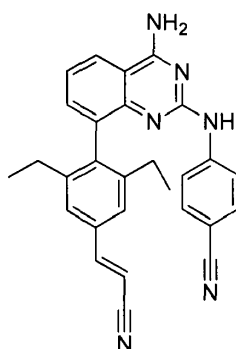
**Etapa 3: Síntesis de (E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilo (Compuesto 34)**



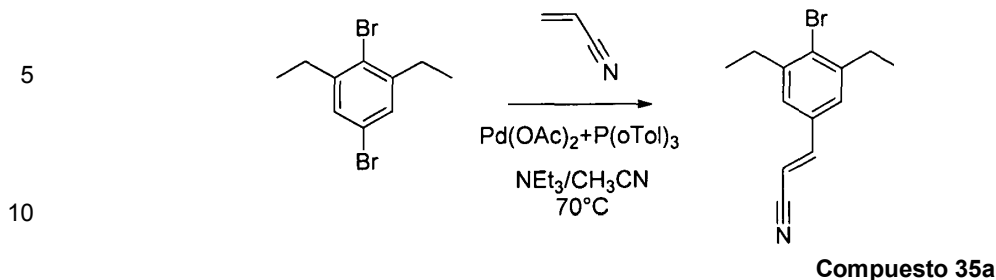
Una mezcla del compuesto 34b (80 mg, 0,24 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (200 mg, 1,68 mmol, Ark Pharm Inc., AK-32349), acetato de paladio (II) (20 mg, 0,09 mmol) y (9,9- dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (100 mg, 0,17 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (3 ml) en argón. A continuación se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml, 5,7 mmol) con una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. El producto se aisló mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en *iso*-hexanos) y luego se repurificaron por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna compactada de 5,5 g C-18 RediSep, gradiente de acetonitrilo al 0-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **34**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,16 (s a, 1H), 10,26 (s a, 1H), 8,74 (s a, 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 (método 1 de LCMS).

### Ejemplo 35

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



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

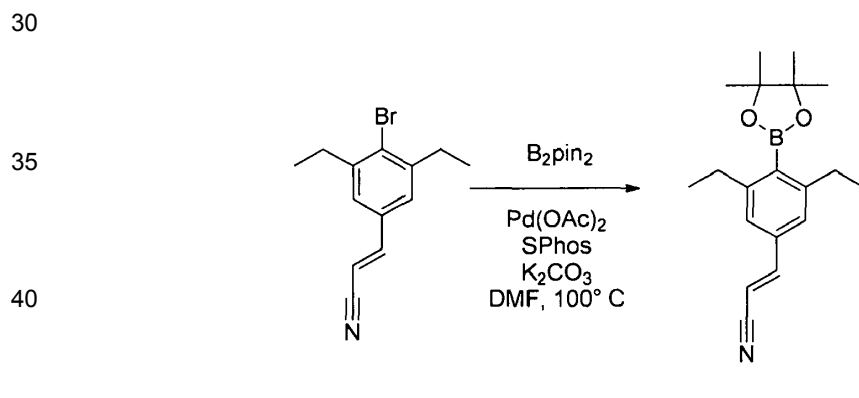


15 A una solución de 2,5-dibromo-1,3-dietilbenceno (2920 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc.-034265) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se añadió acetato de paladio (II) (224 mg, 1 mmol), acrilonitrilo (1060 mg, 20 mmol), tri (o-tolil)fosfina (913 mg, 3 mmol) y trietilamina (4 ml, 30 mmol), después la mezcla se purgó con argón y se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa de 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 acuosa se extrajo de nuevo 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 de acetato de etilo al 0-20 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **35a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,86 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,79 (c, *J* = 7,5 Hz, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). LCMS (*m/z*) sin señal de MS, Tr 3,07 min (método 2 de LCMS).

20

25

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



45 Una mezcla del compuesto 35a (300 mg, 1,14 mmol), 4,4,4',4',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'-bifenilo]- 2-il)fosfina (SPhos, 58 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml) se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa de 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 acuosa se extrajo de nuevo 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 mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-15 % en *iso*-hexanos) para proporcionar compuesto **35b**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,85 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,67 (c, *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 (método 2 de LCMS).

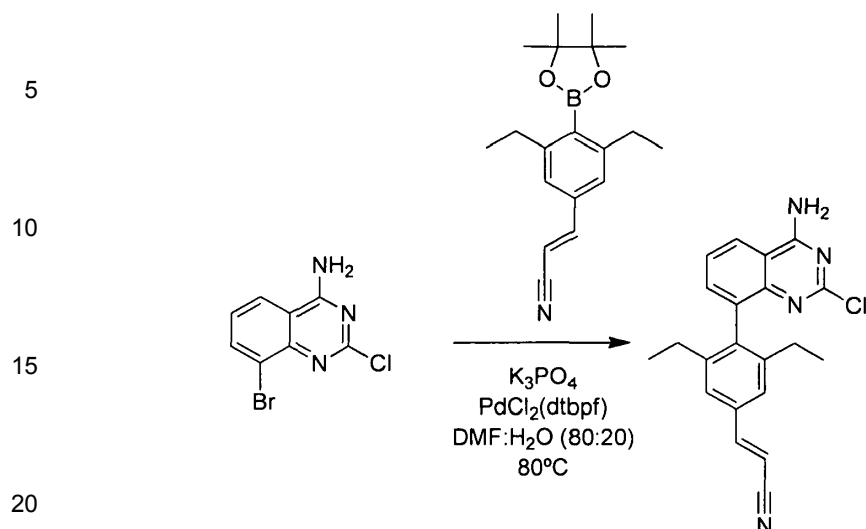
50

55

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

60

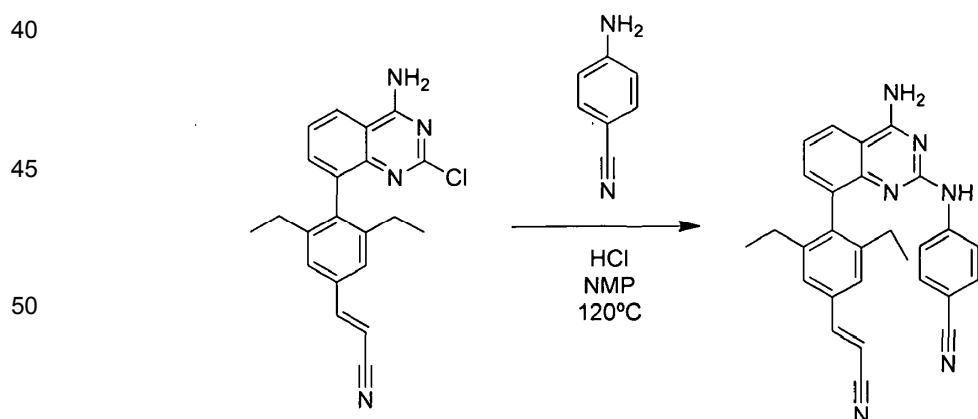
65

**Compuesto 35c**

25 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 1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (23 mg, 0,04 mmol) se disolvió en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida:agua (80:20, 5 ml) en argón. La reacción se calentó a 80 °C durante 60 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 1 equivalentes en volumen de hexano y esta mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice de 2

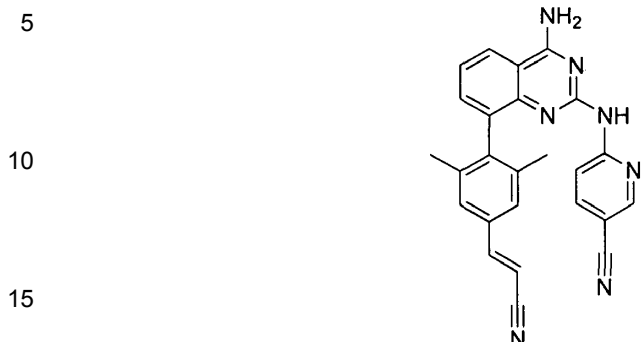
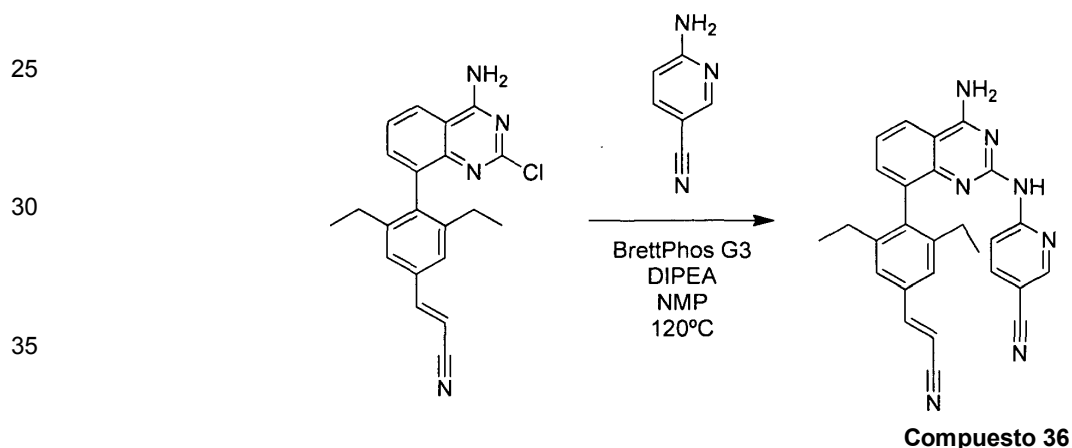
30 cm que se lavó con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con hexano en un baño de ultrasonidos. El producto sólido se retiró por filtración y se lavó dos veces con hexano para proporcionar el compuesto del título **35c**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,39 (s a, 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 (método 2 de LCMS).

35 **Etap 4: Síntesis de (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)quinazolin-2-il)amino) benzonitrilo (Compuesto 35)**

**Compuesto 35**

60 Una mezcla de compuesto 35c (40 mg, 0,11 mmol), 4-cianoanilina (18 mg, 0,154 mmol, Sigma-Aldrich) y solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 3  $\mu\text{l}$ , 0,011 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona seca (1 ml) se calentó en argón a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa HPLC (gradiente de acetonitrilo al 0-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **35**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,57 – 9,84 (m, 1H), 9,82 – 8,84 (m, 2H), 8,27 (s a, 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 (método 2 de LCMS).

**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)**

45

50

Se combinaron el compuesto 35c (40 mg, 0,11 mmol), 6-aminonitrilo (53 mg, 0,44 mmol, Ark Pharm Inc., AK-32349), *N,N*-diisopropiletilamina (28 mg, 0,22 mmol) y [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4', 6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino)-1,1'-bifenil]] paladio (II) metanosulfonato (9 mg, 0,011 mmol) en argón en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa HPLC (gradiente de acetonitrilo al 0-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **36**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,54 (s a, 1H), 12,09 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 9,38 (s a, 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 (método 2 de LCMS).

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

55

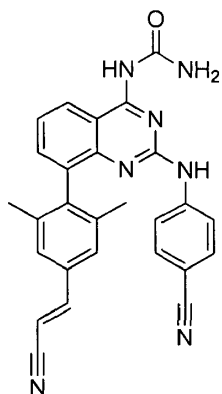
60

65

5

10

15



Síntesis de  
(compuesto 37)

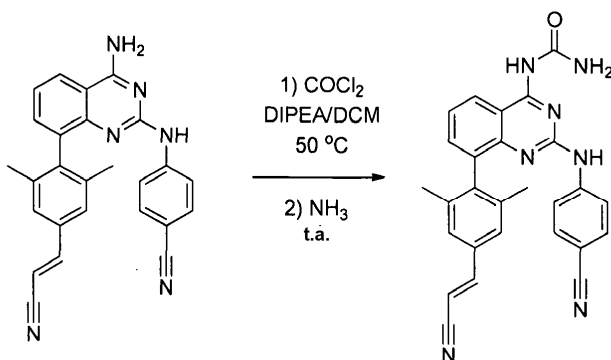
(E)-1-(2-((4-cianofenil)amino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-4-il)urea

20

25

30

35



Compuesto 37

40

45

El compuesto 2 (42 mg, 0,10 mmol) se suspendió 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 añadió 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 reacción y esta mezcla se agitó a 50 °C durante otra 1 hora. 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 al 50-100 % en agua (columna preparativa de HPLC Phenomenex Gemini 10u, C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min) para proporcionar el compuesto del título 37. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (s a, 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 (método 1 de LCMS).

### Ejemplo 38

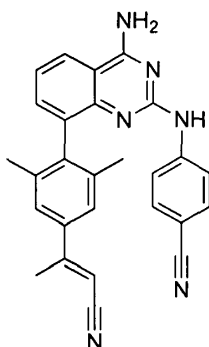
50

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo-  
Compuesto 38

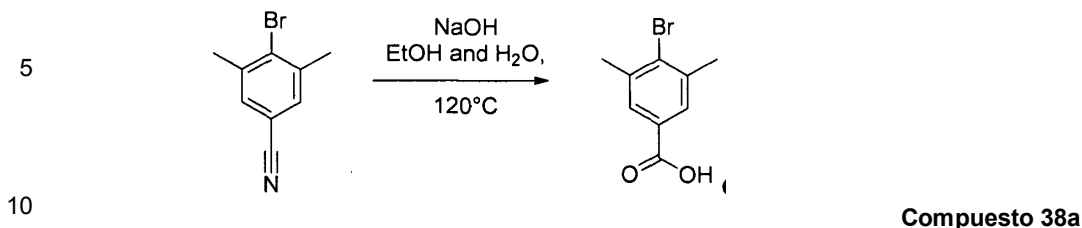
55

60

65

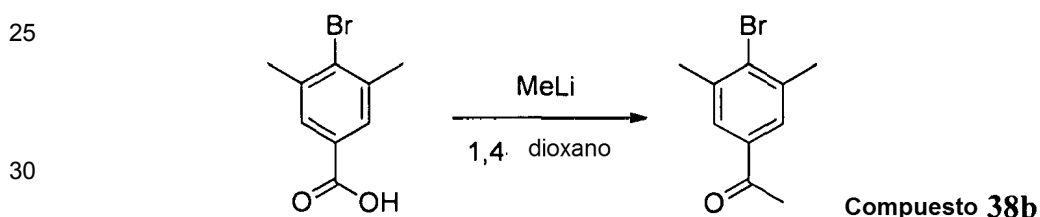




**Etapa 1: Síntesis del ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico (Compuesto 38a)**

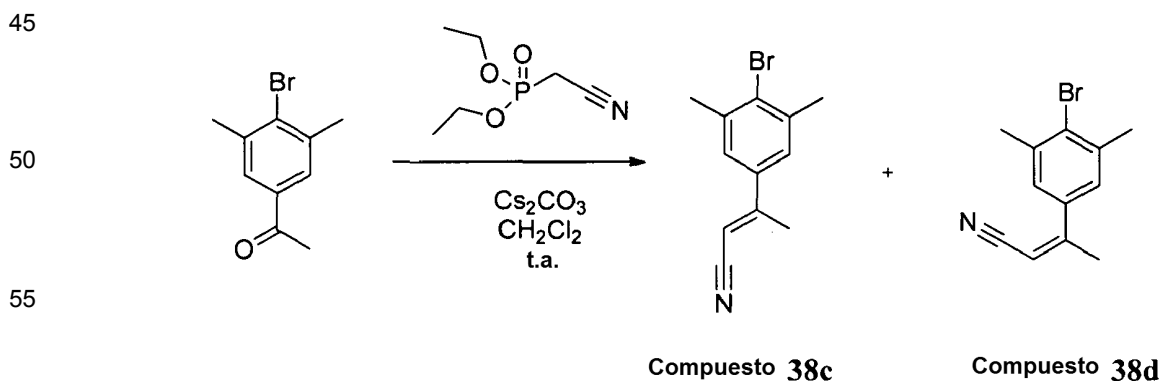
15 Se disolvió bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo (630 mg, 3 mmol, Ark Pharm Inc., AK-44760) en etanol (1 ml) y se añadió solución de hidróxido de sodio 8M (5 ml) y esta mezcla de reacción se agitó en u recipiente sellado a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml), la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (a pH = 3) y se extrajo con éter dietílico (2 x 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**. RMN 1H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

20

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

35 El compuesto 38a (100 mg, 0,44 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano seco (5 ml) y se añadió gota a gota metilitio (0,8 ml, solución 1,6 M en éter dietílico) en 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 (método 1 de LCMS).

40

**Etapa 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)**

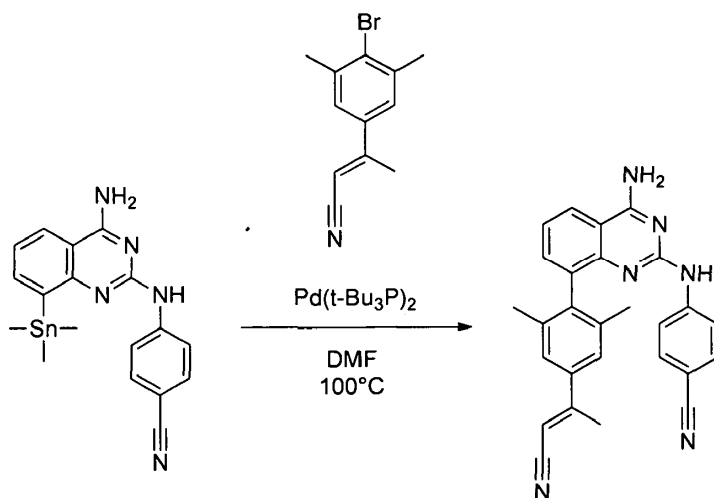
60 El Compuesto 38b (95 mg, 0,42 mmol) y dietil(cianometil)fosfonato (70 µl, 0,40 mmol) se disolvieron en diclorometano seco (5 ml). Se añadió carbonato de cesio (1 g, 3,07 mmol) y la solución se concentró lentamente a presión reducida a 30 °C. El sólido resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió diclorometano al residuo y los sólidos se separaron por filtración. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-10 % en *iso*-hexanos para

65

proporcionar el compuesto del título **38c** LCMS (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 5,01 min (método 1 de LCMS); y el compuesto del título **38d** LCMS (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 4,48 min (método 1 de LCMS).

**Etapa 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)**

5  
10  
15  
20  
25



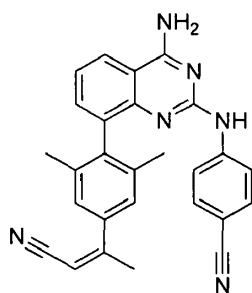
**Compuesto 38**

30 Una mezcla del compuesto 32a (20 mg, 0,047 mmol), compuesto 38c (20 mg, 0,080 mmol) y bis (tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó en argón a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en *iso*-hexanos) y luego se vuelven a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micrómetros C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente de 10-100 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **38**. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,60 – 7,29 (m, 7H), 6,17 (c, *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 (método 1 de LCMS).

**Ejemplo 39**

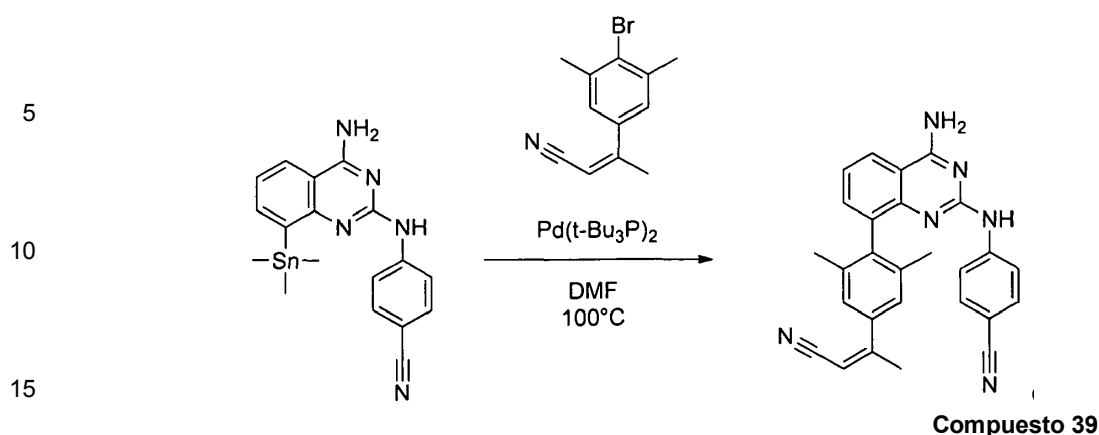
40 **(Z)-4-((4-Amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)quinazolin-2-il)amino)benzonitrilo-Compuesto 39**

45  
50



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

60  
65

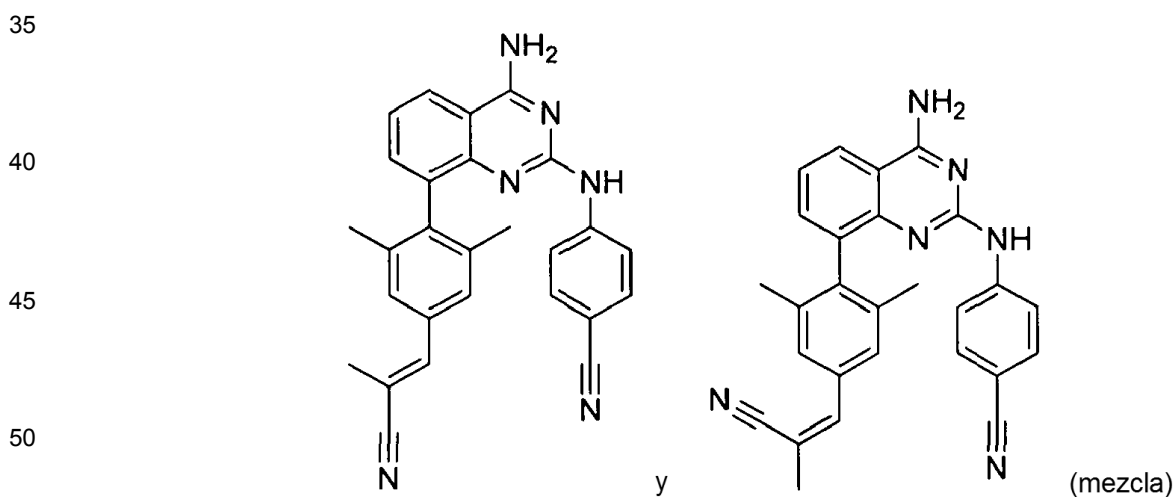


20 Una mezcla del compuesto 32a (20 mg, 0,047 mmol), compuesto 38d (18 mg, 0,072 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó en argón a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en *iso*-hexanos) y luego se vuelven a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micrómetros C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente de 10-100 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título **38**. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,22 (s a, 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 (método 1 de LCMS).

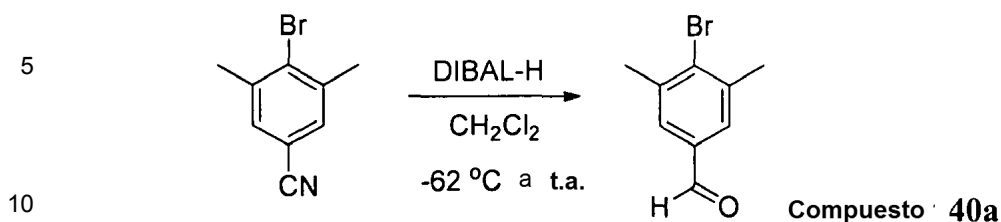
25

#### Ejemplo 40

30 **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)**



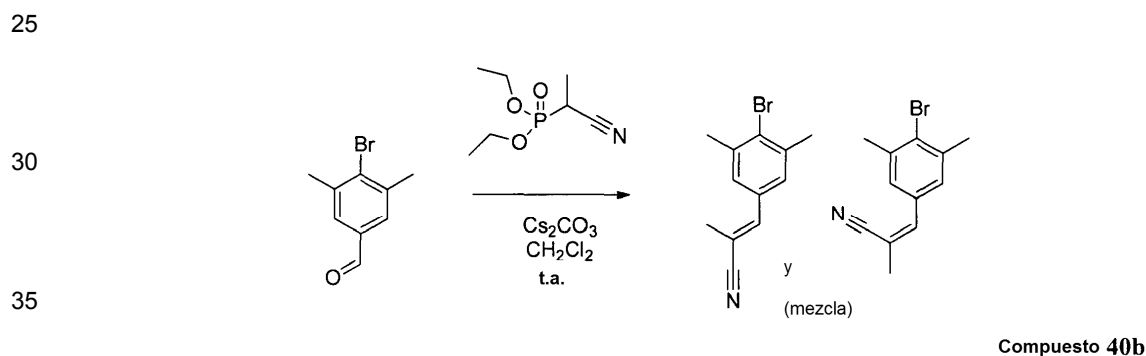
**Etapas 1: Síntesis de 4-bromo-3,5-dimetilbenzaldehído (Compuesto 40a)**



15 Una mezcla de 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo (2 g, 9,57 mmol, Ark Pharm Inc., AK-44760) en diclorometano (25 ml) se enfrió a -62 °C. 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 reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre cloruro de calcio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-10 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título 40a. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,93 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). HRMS: (TOF CI +) calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrO [M+H] 212,9915, encontrado 212,9913. LCMS (m/z) 213,0 [M+H], Tr = 4,59 min (método 1 de LCMS).

20

25 **Etapa 2: Síntesis de 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2-metilacrilonitrilo (Compuesto 40b) mezcla E/Z = 1/1**



40 El compuesto 40a (100 mg, 0,47 mmol) y (1-cianoetil)fosfonato de dietilo (70 μl, 0,40 mmol) se disolvieron 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 separaron por filtración. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 0-10 % en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título 40b como una mezcla 1:1 de isómeros E/Z. LCMS (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 5,07 y 5,10 min (método 1 de LCMS).

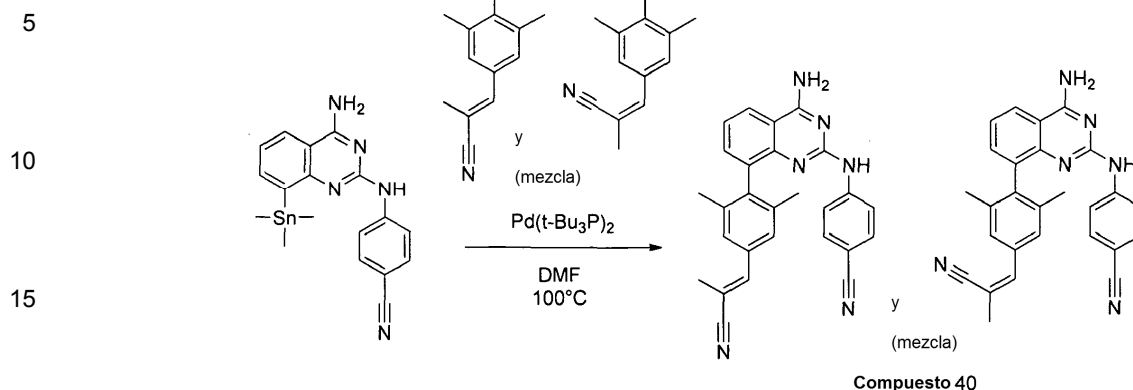
45

50 **Etapa 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**

55

60

65

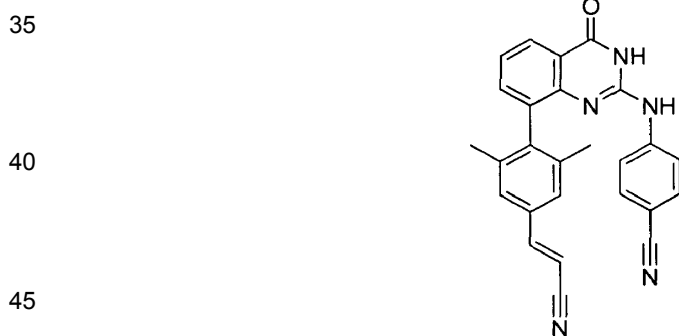


20 Una mezcla del compuesto 32a (20 mg, 0,047 mmol), compuesto 40b (20 mg, 0,080 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,039 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó en argón a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en *iso*-hexanos) y luego se vuelven a purificar en HPLC (columna preparativa Phenomenex Gemini 10 micrómetros C18, 250 x 21,2 mm, 10 ml/min, gradiente de 10-100 % de acetonitrilo en agua)

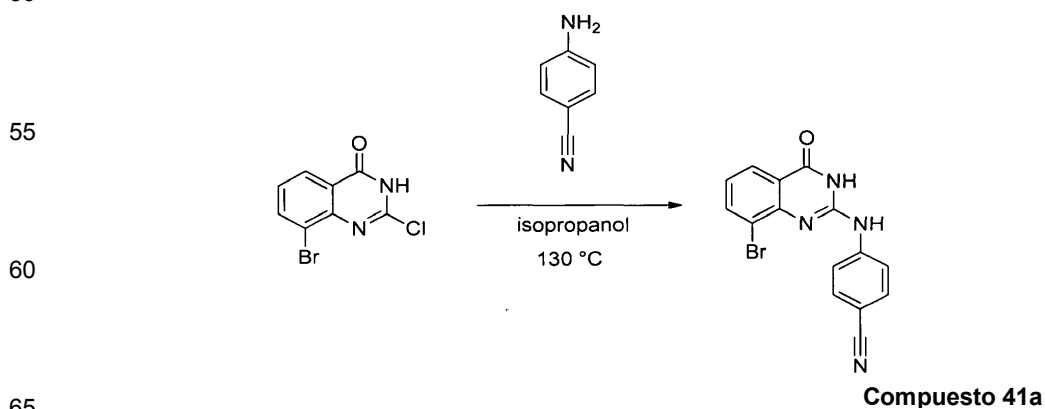
25 para proporcionar el compuesto del título **40** como una mezcla 1:1 de isómeros *E/Z*. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,64 – 7,23 (m, 7H), 2,23 – 2,19 (m, 3H), 1,96 (s, 6H). LCMS (m/z) 430,8 [M+H], Tr = 3,86 min (método 1 de LCMS).

**Ejemplo 41**

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

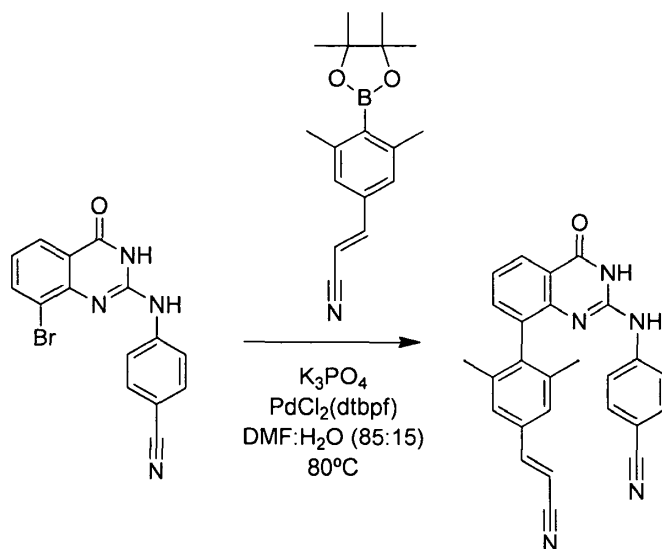


50 **Etapa 1: Síntesis de 4-((8-bromo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)amino) benzonitrilo (Compuesto 41a)**



Una mezcla de compuesto 34a (260 mg, 1 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (130 mg, 1,1 mmol, Sigma-Aldrich) en isopropanol (5 ml) se calentó en microondas a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (10 ml). El producto sólido se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico (3 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título **41a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,13 (s a, 1H), 9,41 (s a, 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 +) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>4</sub>Br [M+H] 341,0033, encontrado 341,0033. LCMS (m/z) 341,1 [M+H], Tr 4,52 min (método 1 de LCMS).

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

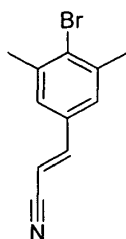


**Compuesto 41**

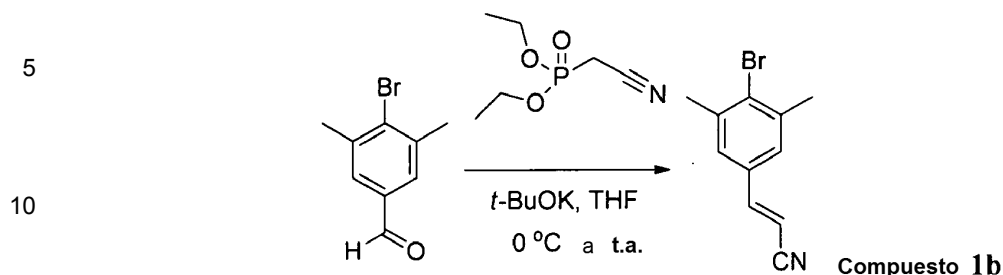
Una mezcla de compuesto 41a (68 mg, 0,2 mmol), compuesto 1c (85 mg, 0,3 mmol), fosfato de potasio tribásico (92 mg, 0,4 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (26 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida:agua (85:15, 40 ml) en argón. La reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-80 % en *iso*-hexanos) y luego se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa HPLC (gradiente de acetonitrilo al 5-100 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal de TFA del compuesto **41**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,96 (s a, 1H), 9,15 (s a, 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 (método 2 de LCMS).

**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)**



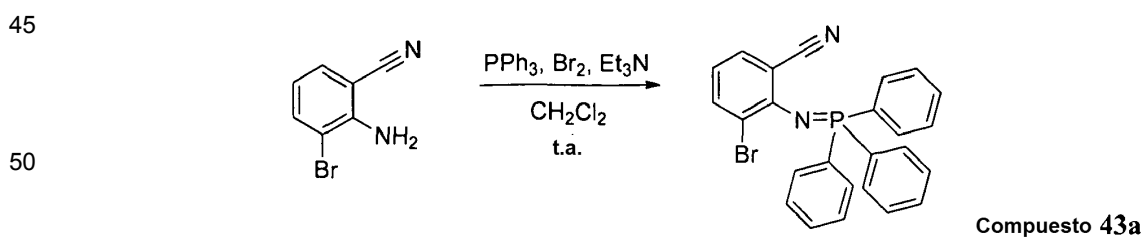
15 A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (266 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió t-butoxido de potasio (168 mg, 1,5 mmol) a 0 °C con agitación durante 30 minutos. Después de ello, se añadió gota a gota el compuesto 40a (212 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de 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 por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-20 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **1b**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 (método 2 de LCMS).

25 **Ejemplo 43**

**Síntesis alternativa de 4-((4-amino-8-bromoquinazolin-2-il)amino) benzonitrilo-Compuesto 8<sup>a</sup>**

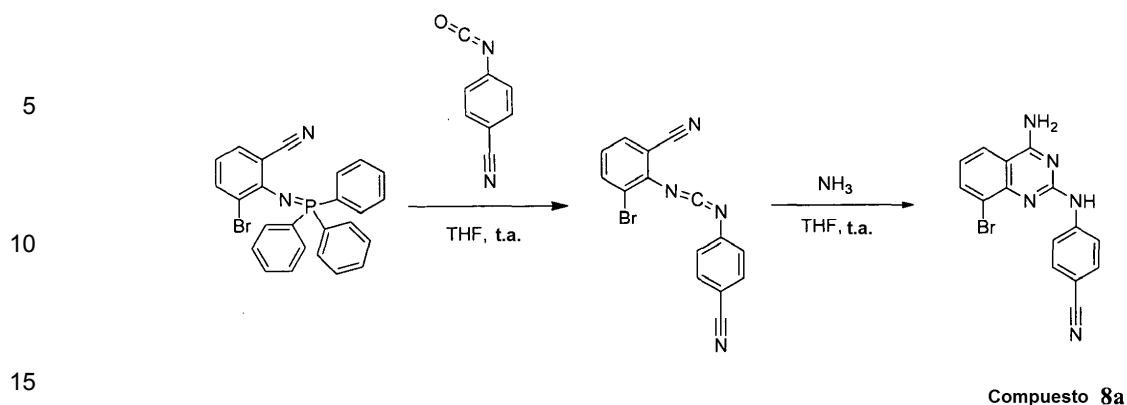


**Etapas 1: Síntesis de 3-bromo-2-((trifenilfosforanilideno)amino)benzonitrilo (compuesto 43a)**



55 Una solución de trietilfosfina (10,65 g, 40,6 mmol) en diclorometano (200 ml) se trató lentamente con bromo (6,49 g, 40,6 mmol) a 0 °C durante 5 minutos. A continuación 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, AB1000095). Después, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **43a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 2 de LCMS).

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



20 A una solución del compuesto 43a (500 mg, 1,09 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (10 ml) se añadió 4-isocianatobenzonitrilo (173 mg, 1,20 mmol, Sigma-Aldrich) a 0 °C y la mezcla de 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 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 de acetato de etilo al 0-40 % en iso-hexanos) para proporcionar el compuesto del título **8a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 (método 1 de LCMS).

25

### Ejemplos biológicos

#### Ejemplo A

#### 30 Detección de alto rendimiento de anti-RT (transcriptasa inversa) del VIH-1

35 Los compuestos se seleccionaron en un ensayo miniaturizado de efecto citopático de alto rendimiento para determinar la actividad contra el VIH-1 HBX2 (tipo salvaje) y los mutantes de transcriptasa inversa del VIH-1 K103N e Y181C. En las tablas 1 y 2 a continuación, "t.s." se refiere a los resultados de los compuestos probados ejecutados con el tipo salvaje 1 y "ensayo 2 t.s." se refiere a los resultados de los compuestos probados ejecutados con el tipo salvaje el mismo día que el ensayo de los compuestos con los mutantes. Por lo tanto, el "ensayo 2 t.s." se llevó a cabo en las mismas condiciones que la prueba de los compuestos con los mutantes y proporciona una comparación directa con los resultados de la prueba con los mutantes.

40 Se generaron diluciones en serie de diez puntos de compuestos con un tamaño de paso semilogarítmico en DMSO. Se utilizó AZT (5 μM) como control positivo y DMSO como control negativo. Se usó el dispensador acústico Echo para administrar 200 nl de compuesto diluido en serie en placas de ensayo de cultivo de tejidos de 384 pocillos estériles. Se incubaron dos millones de células MT-4 con cada uno de los 3 virus a un MOI de 0,0005 por separado en tubos de infección de 1 ml durante 1 hora a 37 °C. Las células se diluyeron en medio de cultivo celular (RPMI+10 % de FBS) a 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 un incubador humidificado establecido a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Para medir el efecto citopático del VIH, se agregaron 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 frente al ECP. Los valores de CE<sub>50</sub> se definieron como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50 % en la señal de luminiscencia y se calcularon mediante regresión no lineal utilizando el software Pipeline Pilot aplicando una ecuación de ajuste de cuatro parámetros (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se desvelan en la Tabla 1.

55

60

65



ES 2 715 507 T3

5	<b>Tabla 1</b>	CE <sub>50</sub> (nM) de MT4 contra	CE <sub>50</sub> (nM) de MT4 contra			FC contra mutante	
	ID del compuesto	t.s..	ensayo 2 de t.s.*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
50	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
55	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
60	29	22,1	18,6	33,4	>500	1,8	>26,9
	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
65	32	1,9	1,3	1,5	10,5	1,2	8,3

(Continuado)

5	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
10	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
15	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
20	41	6,3	9,5	15,7	32,8	1,6	3,4
El ensayo 2 t.s.* se realizó el mismo día que los ensayos con los mutantes K103N e Y181C.							

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

30	<b>Tabla 2</b>	CE <sub>50</sub> (nM) de MT4 contra	CE <sub>50</sub> (nM) de MT4 contra			FC contra mutante	
35	Compuesto	t.s..	ensayo 2 de t.s.*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
	Nevirapina ("NVP")	65,0	ND	ND	ND	ND	ND
	Rilpivirina ("RPV")	0,9	1,3	1,5	3,8	1,2	3,1
40	Efavirenz ("EFV")	1,3	1,6	46,4	3,8	28,9	2,3
El ensayo 2 t.s.* se realizó el mismo día que los ensayos con los mutantes K103N e Y181C. ND: no determinado							

45 Se entiende que la CE<sub>50</sub> puede evaluarse mediante técnicas conocidas en la materia. En una realización, los compuestos exhiben una CE<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 3000 nM en el tipo salvaje o en cualquiera de los mutantes de la RT del VIH, según lo medido por el método descrito en la sección de ensayo "alto rendimiento de los mutantes anti-VIH K103N e Y181C" discutida anteriormente. En una realización, los compuestos exhiben una CE<sub>50</sub> 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 de RT del VIH (por ejemplo, K103N, Y181C).

#### Ejemplo B

##### Perfil de resistencia contra los mutantes de la RT (transcriptasa inversa) del VIH-1

55 Los compuestos se probaron para determinar la actividad antiviral contra un panel de virus resistentes a NNRTI. Se usó un panel de 8 virus mutantes dirigidos a sitios clonales que representan las principales vías de desarrollo de resistencia contra rilpivirina ("RPV"), efavirenz ("EFV") y nevirapina ("NVP"), que contienen mutaciones únicas y dobles dentro de la transcriptasa inversa del VIH-1. Más detalles y antecedentes se pueden encontrar 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; and Kuroda et al., Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038/NCHEM.1559. La retención de la potencia antiviral completa contra la mutación K103N en relación con el virus de tipo salvaje se consideró especialmente deseable ya que esta mutación está presente en un subconjunto 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 por mutagénesis dirigida. Se prepararon virus de tipo salvaje y mutantes 65 transfectando clones de ADNc basados en HXB2 proviral infecciosos en células MT-2 y recogiendo 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 mezclando suavemente durante 3 horas a 37 °C y luego se añadieron a una densidad de 16.667 células por pocillo en 50 µl de medios completo de cultivo celular RPMI (que contienen un 10 % de suero bovino fetal (FBS) y un 10 % de penicilina-estreptomicina) en placas de 96 pocillos que contienen 50 µl de una dilución en serie de 3 veces de los compuestos de prueba en medio RPMI. Después de 5 días de incubación a 37 °C en una incubadora humidificada en presencia de 5 % de CO<sub>2</sub>, se añadieron 100 µl de reactivo Cell Titer-Glo™ (Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo y se midieron las unidades lumínicas relativas (ULR) en un lector de placas Envision. El efecto citopático inducido por el virus se determinó como un porcentaje de las mediciones de las ULR de muestras con replicación de virus completamente suprimida después de restar la señal de los controles no tratados (DMSO). El valor de la CE<sub>50</sub> el valor se definió como la concentración del compuesto que induce una disminución del 50 % en la replicación del virus. El análisis de los datos de la actividad antiviral observada en las células MT-2 se realizó utilizando el software XL-fit™ (IDBS, Guildford, Surrey, Reino Unido) para calcular la CE<sub>50</sub> a partir de una curva de dosis-respuesta de 8 puntos usando la siguiente ecuación:

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

donde  $y$  = inhibición del virus,  $x$  = concentración de fármaco,  $M$  = inhibición máxima,  $H$  = inhibición mínima y  $n$  = coeficiente de Hill. Los valores de CE<sub>50</sub>(media ± desviación estándar) se calcularon a partir de al menos tres experimentos independientes realizados por triplicado. El nivel de resistencia se calculó como una relación de la CE<sub>50</sub> media para cada virus mutante/TS. Los resultados se desvelan en la Figura 1 y en las Tablas 3 y 4 a continuación.

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 RT del VIH-1 también se realizó para nevirapina ("NPV"), rilpivirina ("RPV") y efavirenz ("EFV"). La nevirapina se obtuvo en Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; número de catálogo N391275). La rilpivirina se obtuvo en Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, Reino Unido; número de catálogo KE-0036). El efavirenz se obtuvo en Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canadá; número de catálogo E425000). Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 4.

<b>Tabla 4</b>		Panel de resistencia a la biología, número de cambios 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							

20 Ejemplo C**Ensayo de hERG****Células:**

25 Para el estudio se usó la línea celular CHO de AVIVA, que expresa de manera estable los canales de 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 recolectaron utilizando Accumax (Innovative Cell Technologies).

## 30 Soluciones:

Para los registros electrofisiológicos, se utilizaron las siguientes soluciones:

Solución externa: CaCl<sub>2</sub> 2 mM; MgCl<sub>2</sub> 2 mM<sub>2</sub>; KCl 4 mM; NaCl 150 mM; Glucosa 10 mM; HEPES 10 mM; 305-315 mOsm; pH 7,4 (ajustado con NaOH 5M).

35 Solución interna: KCl 140 mM; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; EGTA 6 mM; HEPES-Na 5 mM; ATP-Mg 5 mM; 295-305 mOsm; pH 7,25 (ajustado con KOH 1 M).

## Electrofisiología:

40 Los registros de células enteras se realizaron utilizando PX 7000A (Axon Instruments) con la tecnología SealChip™ de AVIVA. Las células se sujetaron por voltaje a un potencial de mantenimiento de -80 mV. A continuación se activó la corriente de hERG mediante una etapa de despolarización a -50 mV durante 300 ms. Esta primera etapa a -50 mV se usó como referencia para medir la amplitud máxima de la corriente de cola. A continuación, se aplicó una etapa de voltaje a +20 mV durante 5 s para activar los canales. Finalmente, se registró una etapa hacia atrás a -50 mV durante 45 5 s eliminó la activación y se registró la corriente de cola de desactivación. Prueba de manejo de artículos y diluciones:

Todos los artículos de prueba se prepararon a partir de soluciones madre 10 mM de DMSO. Las soluciones se mezclaron por ultrasonidos durante 20 minutos, seguido de vórtice enérgico. Antes de la prueba, los compuestos se diluyeron para probar las concentraciones en viales de vidrio utilizando una solución externa. Las diluciones se 50 prepararon no más de 20 minutos antes de su uso.

## Procedimientos electrofisiológicos

Después de lograr la configuración de la célula completa, las células se controlaron durante 90 s para evaluar la 55 estabilidad y luego se lavaron con solución externa durante 66 s. El protocolo de voltaje se aplicó a las células cada 12 s durante todo el procedimiento. Solo las células estables con parámetros de registro por encima del umbral pudieron entrar en el procedimiento de adición de fármaco.

Se aplicó una solución externa que contenía DMSO (vehículo) al 0,1 % a las células para establecer una referencia. 60 Después de permitir que la corriente se estabilizara durante 3 a 10 minutos, se aplicaron los artículos de prueba. Las soluciones de los artículos 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 un estado estable, 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.

65 Análisis de datos

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

5

**Tabla 5.**

N.º de compuesto	hERG ( $\mu\text{M}$ )
2	>1
9	>3
10	>3
11	>3
12	>3
13	1,3
34	>3

10

15

20

El ensayo hERG también se realizó para la rilpivirina ("RPV"). El resultado fue de 0,5  $\mu\text{M}$ .

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

25

Los ejemplos desvelados en el presente documento describen la síntesis de los compuestos desvelados en el presente documento, así como productos intermedios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que las etapas individuales descritas en el presente documento pueden combinarse. También debe entenderse que los lotes separados de un compuesto pueden combinarse y luego llevarse a cabo en la siguiente etapa de síntesis.

30

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

35

40

45

50

55

60

65

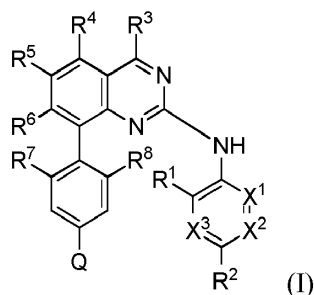
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5

10

15



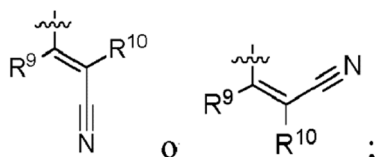
en la que

20

Q es

25

30



35

40

45

50

55

60

65

$X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son cada uno independientemente N o C( $R^{11}$ ), siempre que, como máximo 2 de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son N;  
 $R^1$  es -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^2$  es -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en donde cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^3$  es -H, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^4$  es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^5$  es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^6$  es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^7$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^8$  es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^9$  es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
 $R^{10}$  es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
cada  $R^{11}$  es independientemente -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, que puede ser igual o diferente, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $R^{12}$ , que pueden ser iguales o diferentes;  
cada  $R^{12}$  es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, o -NO<sub>2</sub>; en los que cada alquilo

C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, y -NO<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes;

5 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente -H, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>13</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5 a 10 miembros; y

10 cada R<sup>13</sup> es independientemente -CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo de 5-10 miembros;

15 en el que "arilo" se refiere a un solo anillo aromático de carbono o un sistema de anillo de carbono condensado múltiple en los que al menos uno de los anillos es aromático, en el que los sistemas de anillo condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de anillo condensado,

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

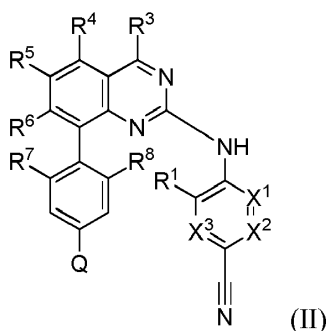
20 2. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es -H, -CN, -OR<sup>a</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente en el que R<sup>2</sup> es -CN.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II):

25

30

35

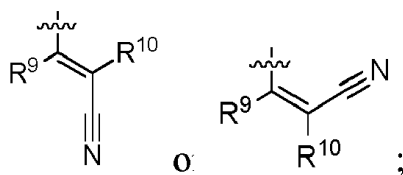


40 en la que

40

Q es

45



50

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada uno independientemente N o C(R<sup>11</sup>), siempre que, como máximo 2 de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son N;

R<sup>1</sup> es -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

55 R<sup>3</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>4</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

60 R<sup>5</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>6</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> y heteroalquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

65 R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>9</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>10</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub> en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

5 cada R<sup>11</sup> es independientemente -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>, que puede ser igual o diferente, en los que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>12</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

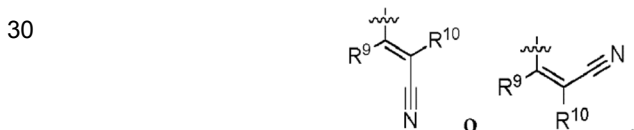
10 cada R<sup>12</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, o -NO<sub>2</sub>; en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> y heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre los grupos halógeno, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>F, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N<sub>3</sub>, -CN, y -NO<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes;

15 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que cada alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>13</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5 a 10 miembros; y

20 cada R<sup>13</sup> es independientemente -CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo de 5-10 miembros;

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son cada CH; o

X<sup>1</sup> es N; X<sup>2</sup> es CH; y X<sup>3</sup> es CH; o

40 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son C(R<sup>11</sup>); cada R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente de -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, halógeno, y alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>1</sup> se selecciona de -H, -CN, -OR<sup>a</sup>, halógeno, y alquilo C<sub>1-6</sub>; o

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son C(R<sup>11</sup>); cada R<sup>11</sup> son -H; y R<sup>1</sup> es -H.

45 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente en el que R<sup>3</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, opcionalmente en el que R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub> u -OH.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>; y/o

50 R<sup>5</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>; y/o

R<sup>6</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -H y uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NHC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

55 dos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -H y uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es -H, -OR<sup>a</sup>, halógeno, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>6</sup> es -H; o en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -H.

60 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, o -NO<sub>2</sub>; y/o

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN o -NO<sub>2</sub>; opcionalmente en la que

65 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales y se seleccionan entre alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, -OR<sup>a</sup>, -CN, y -NO<sub>2</sub>, opcionalmente en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales y se seleccionan de alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno y -OR<sup>a</sup>, opcionalmente en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son metilo.

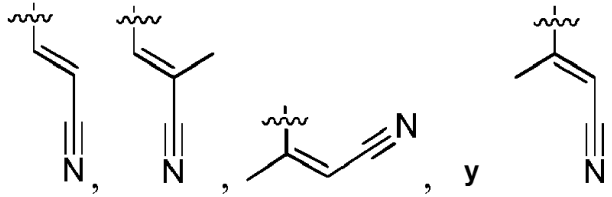


11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>9</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub>; y/o R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>; opcionalmente en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son -H.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q se selecciona entre

10

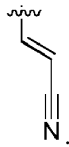
15



20

opcionalmente, en el que Q es

25



30

13. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo compuesto por:

35

40

45

50

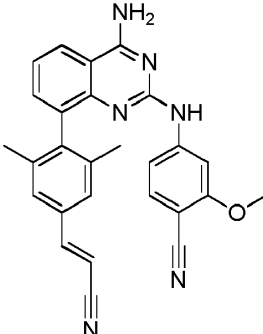
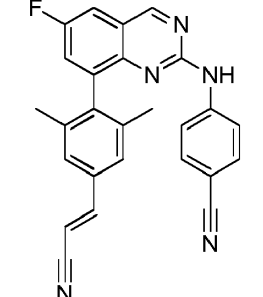
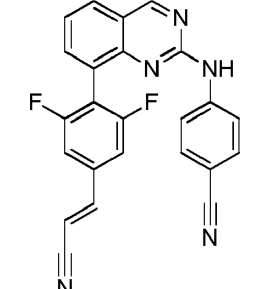
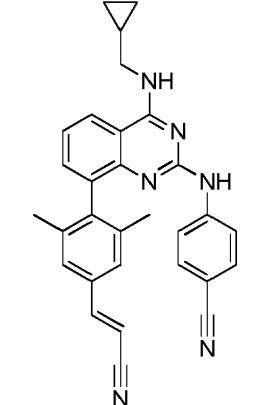
55

60

Estructura	ID del compuesto
	1;
	2;

65

(Continuado)

	Estructura	ID del compuesto
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>3;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>		<p>4;</p>
<p>35</p> <p>40</p>		<p>5;</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>		<p>6;</p>

(Continuado)

5

10

15

20

25

30

35

40

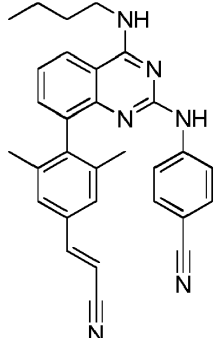
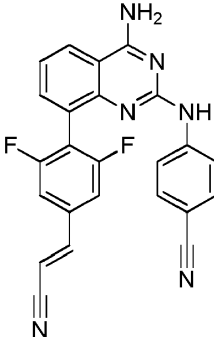
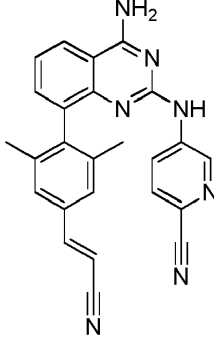
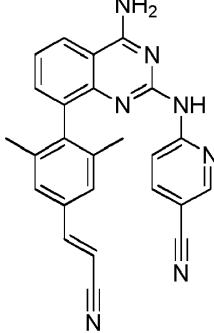
45

50

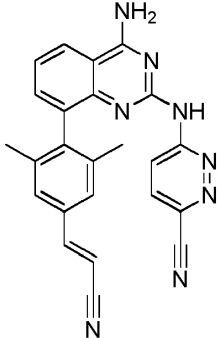
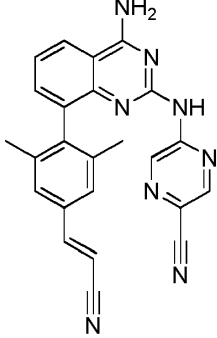
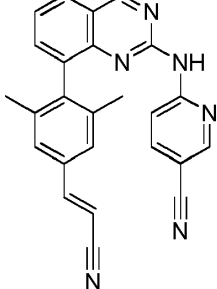
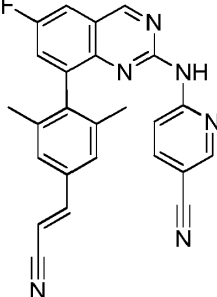
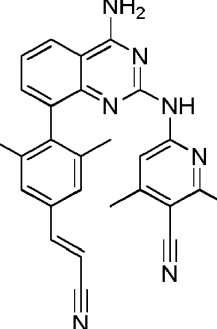
55

60

65

Estructura	ID del compuesto
	7;
	8;
	9;
	10;

(Continuado)

	Estructura	ID del compuesto
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>11;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>		<p>12;</p>
<p>35</p> <p>40</p>		<p>13;</p>
<p>45</p> <p>50</p>		<p>14;</p>
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>		<p>15;</p>

(Continuado)

5

10

15

20

25

30

35

40

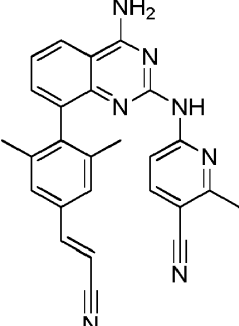
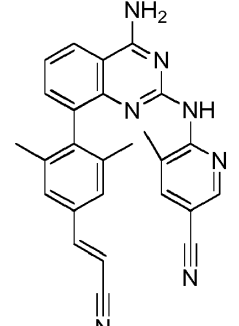
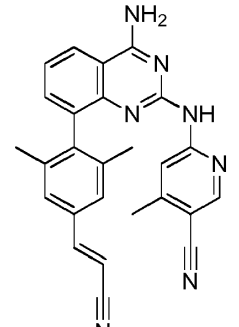
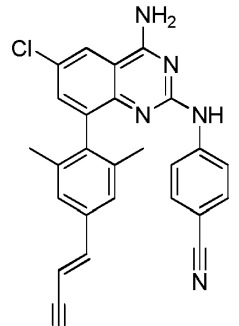
45

50

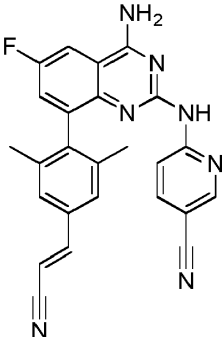
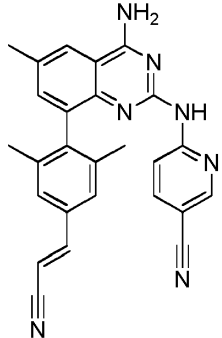
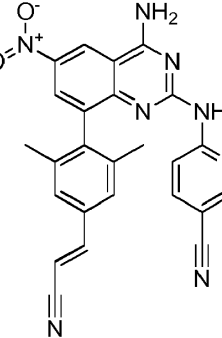
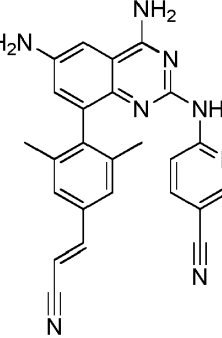
55

60

65

Estructura	ID del compuesto
	16;
	17;
	18;
	19;

(Continuado)

Estructura	ID del compuesto
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	20;
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> 	21;
<p>35</p> <p>40</p> 	22;
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> 	23;

60

65

(Continuado)

5

10

15

20

25

30

35

40

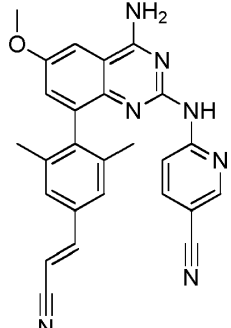
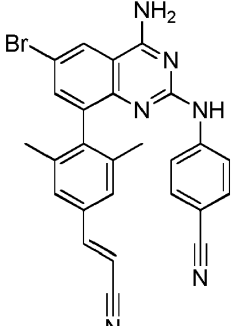
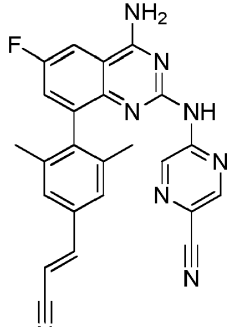
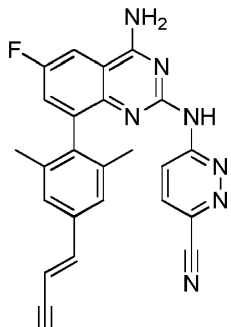
45

50

55

60

65

Estructura	ID del compuesto
	24;
	25;
	26;
	27;

(Continuado)

5

10

15

20

25

30

35

40

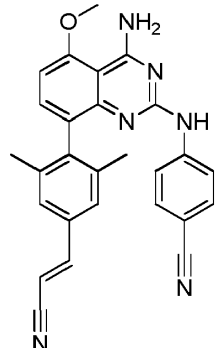
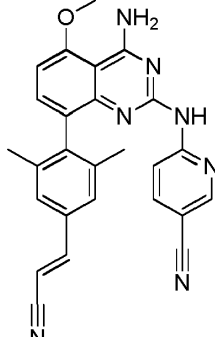
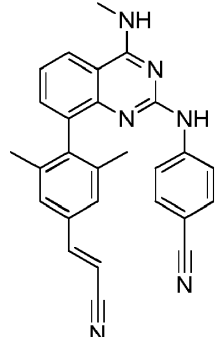
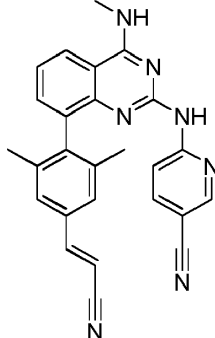
45

50

55

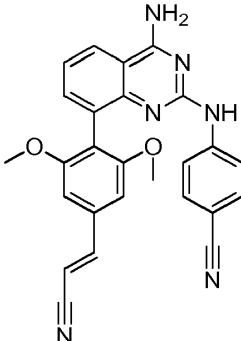
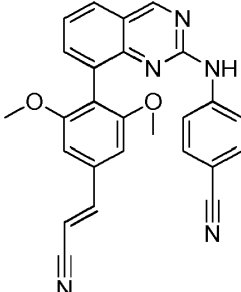
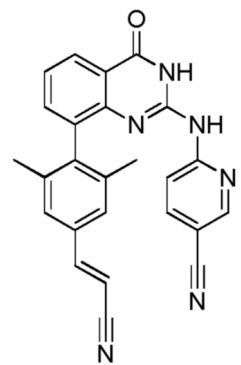
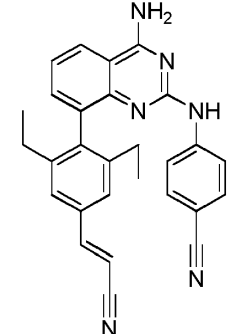
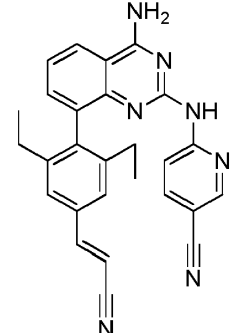
60

65

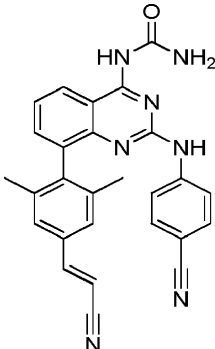
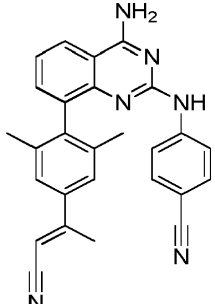
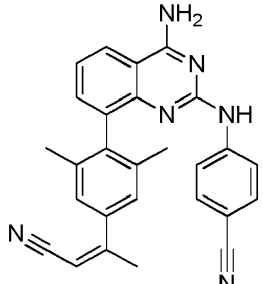
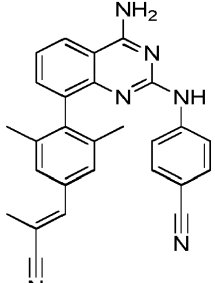
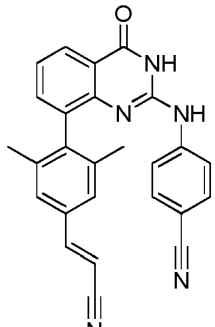
Estructura	ID del compuesto
	28;
	29;
	30;
	31;



(Continuado)

Estructura	ID del compuesto
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>32;</p>
<p>20</p> <p>25</p> 	<p>33;</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	<p>34;</p>
<p>45</p> <p>50</p> 	<p>35;</p>
<p>60</p> <p>65</p> 	<p>36;</p>

(Continuado)

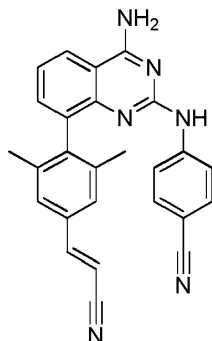
	Estructura	ID del compuesto
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>37;</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p>		<p>38;</p>
<p>35</p> <p>40</p>		<p>39;</p>
<p>45</p> <p>50</p>		<p>40; y</p>
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>		<p>41.</p>

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:

5

10

15

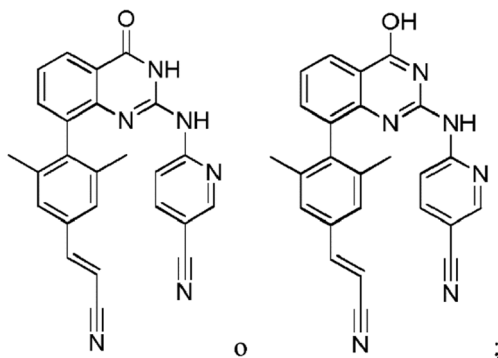


20 o

25

30

35



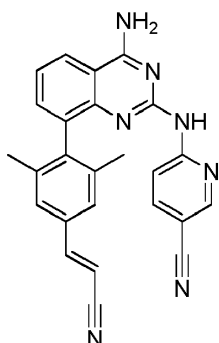
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:

45

50

55



o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente además al menos uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en los que el al menos uno o más agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

17. Un kit que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. Un artículo de fabricación que comprende una dosis unitaria de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 -15, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar o prevenir el VIH y sus combinaciones.

15 20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

20 21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por el virus del VIH en un sujeto.

25 22. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la transcriptasa inversa del VIH *in vitro*.

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

Perfil de resistencia

