



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 359 836**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01) **C07D 213/68** (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) **C07D 213/74** (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) **C07D 239/34** (2006.01)
C07D 239/46 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05779444 .8**

(96) Fecha de presentación : **22.04.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1737451**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

(54) Título: **Heterociclos monocíclicos como inhibidores de quinasa.**

(30) Prioridad: **23.04.2004 US 564842 P**
23.12.2004 US 639178 P
21.04.2005 US 111144

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2011

(73) Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(72) Inventor/es: **Borzilleri, Robert M.;**
Cornelius, Lyndon A. M.;
Schmidt, Robert J.;
Schroeder, Gretchen M. y
Kim, Kyoung S.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Heterociclos monocíclicos como inhibidores de quinasa

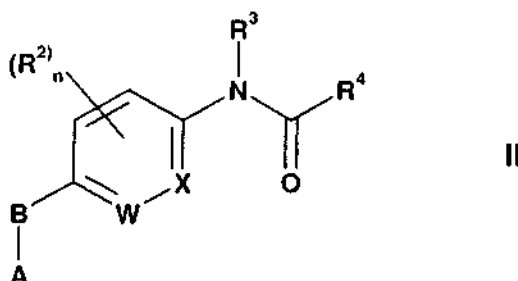
La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad a tenor del Título 35 § 119 (e) de las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos números: 60/564.842, presentada el 23 de abril de 2004, y 60/639.178, presentada el 23 de diciembre de 2004.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad tirosina quinasa de proteínas de receptores de factores de crecimiento tales como c-Met, haciéndoles de este modo útiles como agentes anticancerígenos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son también útiles en el tratamiento de enfermedades, aparte del cáncer, que están asociadas con rutas de transducción de señales que operan a través de funcionamiento de factor de crecimiento y de receptores antiangiogénicos tales como c-Met.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula II como se describe a continuación que son útiles en el tratamiento de cáncer.



o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la que:

cada R^2 es independientemente H, halógeno, ciano, NO_2 , OR^5 ; NR^6R^7 , alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

B es O, S, SO, o SO_2 ;

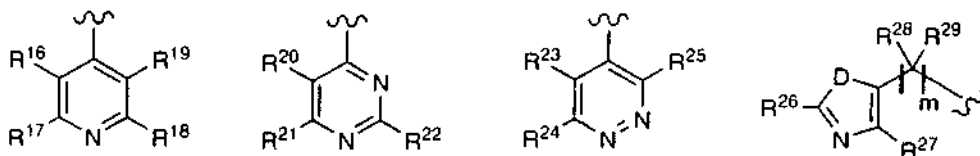
W y X son cada uno independientemente C o N;

n es 0 a 4 si W y X son ambos C, 0 a 3 si uno de X o W es N y 0 a 2 si X y W son ambos N;

R^3 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido;

R^4 es opcionalmente piridinona sustituida, piridilo, piridil-N-óxido, o pirazolilo, con la condición de que

(a) si R^4 es piridilo, R^4 no está sustituido tanto con hidroxilo como con metoxi; A se selecciona a partir de una de las siguientes:



en las que

D es S u O;

m es 0 a 6;

R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} están independientemente seleccionados de H, halógeno,

$\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, OR^{32} , CO_2R^{33} , SO_2R^{36} , alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, $-\text{CN}$, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

- 5 R^{28} y R^{29} están independientemente seleccionados de H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 átomos; R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{36} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido.

Descripción de la divulgación

- 10 La presente divulgación proporciona compuestos de Fórmulas I y II definidos en el presente documento, composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos y procedimientos para usar tales compuestos en el tratamiento de cáncer, entendiéndose que los compuestos de acuerdo con la Fórmula II con las definiciones del sustituyente anteriores y según se definen en la reivindicación 1 y en composiciones y procedimientos que emplean tales compuestos, son las realizaciones de acuerdo con la presente invención.
- 15 El término "alquilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo hace referencia a un radical alcano monovalente (hidrocarburo) que contiene de 1 a 12 átomos de carbono a menos que se defina otra cosa. Los grupos alquilo preferidos son grupos alquilo inferiores que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo está un grupo hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido. Los grupos alquilo pueden estar
- 20 sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Un grupo alquilo sustituido con otro grupo alquilo se refiere también como un "grupo alquilo ramificado". Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Sustituyentes ejemplares incluyen pero no se limitan a uno o más de los grupos siguientes: alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-\text{CN}$, arilo, heteroarilo, halo (tal como F, Cl, Br, I), haloalquilo (tales como CCl_3 o CF_3), hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{OCOR}$, amino, carbamoil($-\text{NHCOOR}$ - o $-\text{OCONHR}-$), urea ($-\text{NHCONHR}-$) o tiol ($-\text{SH}$).
- 25

El término "alqueno" en el presente documento solo o como parte de otro grupo hace referencia a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno también pueden estar sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares para grupos alqueno incluyen aquellos enumerados anteriormente para grupos alquilo.

- 30 El término "alquino" en el presente documento solo o como parte de otro grupo hace referencia a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Grupos alquino también pueden estar sustituidos en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares para grupos alquino incluyen aquellos enumerados anteriormente para grupos alquilo.

- Los números en el subíndice después del símbolo "C" definen el número de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo "alquilo C_{1-6} " quiere decir una cadena de carbonos lineal o ramificada saturada que tiene de uno a seis átomos de carbono; los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo y n-hexilo. Dependiendo del contexto, "alquilo C_{1-6} " se puede referir también a alqueno C_{1-6} que une por puente dos grupos; ejemplos que incluyen propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, 2-metil-butano-1,4-diilo, etc. "Alqueno C_{2-6} " quiere decir una cadena de carbonos lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a seis átomos de carbono; ejemplos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo y hexenilo. Dependiendo del contexto, "Alqueno C_{2-6} " se puede referir también a alquenodilo C_{2-6} que forma puentes entre dos grupos; los ejemplos incluyen etileno-1,2-diil(vinileno), 2-metil-2-butenio-1,4-diilo, 2-hexeno-1,6-diilo, etc. "Alquino C_{2-6} " quiere decir una cadena de carbonos lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y de dos a seis átomos de carbono; los ejemplos
- 45 incluyen etinilo, propinilo, butinilo y hexinilo.

- El término "cicloalquilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo es una especie de alquilo que contiene desde 3 hasta 15 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternantes o resonantes entre átomos de carbono. Ello puede contener de 1 a 4 anillos. Grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, etc. Los grupos cicloalquilo puede estar sustituido en cualquier punto de unión disponible. Los
- 50 sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los grupos siguientes: halógeno, tal como F, Br, o Cl, hidroxilo, alquilo, alcoxi, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y cualquiera de los sustituyentes descritos anteriormente para grupos alquilo.

- Los términos "alcoxi" o "alquiltio" en el presente documento solos o como parte de otro grupo denotan un grupo alquilo como se describe anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno ($-\text{O}-$) o un enlace de azufre ($-\text{S}-$),
- 55 respectivamente.

El término "alquiloxycarbonilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo indica un grupo alcoxi unido a través de un grupo carbonilo. Un radical alcoxicarbonilo está representado por la fórmula: $-\text{C(O)OR}$, donde el grupo R es un grupo alquilo lineal o ramificado C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo.

El término "alquilcarbonilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo hace referencia a un grupo alquilo unido a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilcarboniloxi" en el presente documento solo o como parte de otro grupo indica un grupo alquilcarbonilo unido a través de un enlace de oxígeno.

- 5 El término "arilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo hace referencia a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo fenilo, fenilo sustituido y similares, así como a grupos que están condensados, por ejemplo , naftilo, fenantrenilo y similares. Un grupo arilo contiene así al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, con de uno a cinco dichos anillos que están presentes, conteniendo hasta 22 átomos en ellos, con dobles enlaces alternantes (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero sin limitarse a halógeno, alquilo, alcoxí, hidroxí, carboxí, carbamoilo, alquiloxicarbonilo, nitro, alquenilo, trifluorometilo, amino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, ciano, alquilo S(O)_m (m = 0, 1,2), o tiol.

- 15 El término "arilalquilo" o "aralquilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo indica un grupo arilo como se describe anteriormente unido a través de un grupo alquilo, como se describe anteriormente. Y el ejemplo de un grupo aralquilo es un grupo bencilo.

- 20 El término "amino" en el presente documento solo o como parte de otro grupo hace referencia a -NH₂. Un "amino" puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo, carbonilo o carboxilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con un grupo ácido carboxílico, cualquiera de los sustituyentes alquilo o arilo expuestos en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos amino están sustituidos con grupos carboxilo o carbonilo para formar derivados de *N*-acilo o de *N*-carbamoilo.

- 25 El término "heteroarilo" en el presente documento solo o como parte de otro grupo hace referencia a grupos monocíclicos de 5 ó 6 miembros aromáticos sustituidos e insustituidos, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heterociclo tal que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero el otro anillo o los otros anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier nitrógeno disponible o en cualquier átomo de carbono de cualquier anillo. El sistema de anillos heteroarilo pueden contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxí, tioalquilo, = O, -CO₂H-C (= O)H, -CO₂alquilo, -C (= O)alquilo, fenilo, bencilo, feniletilo fenilo, feniltio, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, -NR'R", -C(= O)NR'R", -CO₂NR'R", -C(= O)NR'R", -NR'CO₂R", NR'C(= O)R", -SO₂NR'R" y NR'SO₂R", en los que cada uno de R' y R" se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido y cicloalquilo, o R' y R" juntos forman un anillo heterociclo o heteroarilo.

- 40 Los grupos heteroarilos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y similares.

- 45 Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizolilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

- 50 El término "anillo heterocíclico" en el presente documento solo o como parte de otro grupo hace referencia a un sistema de anillo monocíclico estable, saturado o parcialmente insaturado que contiene 5 a 7 miembros de anillo de átomos de carbono y otros átomos seleccionados de entre nitrógeno, azufre y/o oxígeno. Preferentemente, un anillo heterocíclico es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros y contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido lo que significa que el anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo sustituibles por uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (preferentemente alquilo inferior), alcoxí (preferentemente alcoxí inferior), nitro, monoalquilamino (preferentemente un alquilamino inferior), dialquilamino (preferentemente un dialquilamino [inferior]), ciano, halo, haloalquilo (preferentemente trifluorometilo), alcanilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (preferentemente alquilamido inferior), alcoxialquilo

(preferentemente un grupo alcoxi inferior alquilo [inferior]), alcóxicarbonilo (preferentemente un grupo alcóxicarbonilo inferior), alquilcarbonilo (preferentemente un alquilcarbonilo inferior) y arilo (preferentemente fenilo), estando dicho arilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo inferior y grupos alcoxi inferiores. Ejemplos de tales anillos heterocíclicos son isoxazolilo, imidazolinilo, tiazolinilo, imidazolidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, piranilo, pirazinilo, piperidilo, morfolinilo y triazolilo. El anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura parental por un átomo de carbono o por cualquier heteroátomo del heterocíclico que da como resultado una estructura estable.

El término "heteroátomo" quiere decir O, S o N, seleccionado en una base independiente. Se destacaría que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas se asume que tiene el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias.

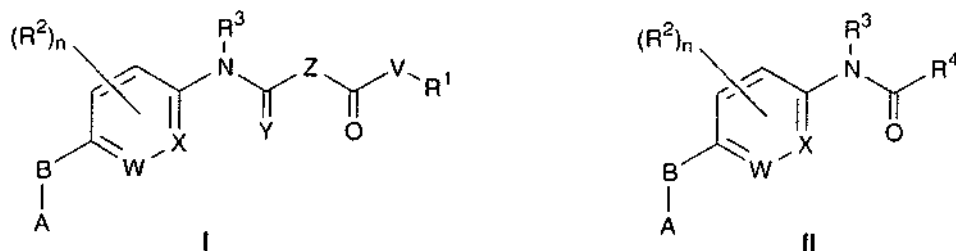
El término "halógeno" o "halo" se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo seleccionado en una base independiente.

Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para descartar reacciones laterales no deseadas en el sitio protegido. Grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud teniendo en cuenta el nivel de habilidad en la técnica, y con referencia a libros de texto estándar, tales como Greene, T.W. y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, N.Y. (1991).

Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" comprende todas las especies de mamíferos.

Ejemplos adecuados de sales de los compuestos de acuerdo con la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos son clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metanosulfonato, maleato, fumarato y fosfato. Están incluidas también sales que son inadecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres de I o II, sus sales farmacéuticamente aceptables.

En general, la presente divulgación comprende compuestos que tienen la Fórmula I o II:



o un enantiómero, un diastereómero hidrato o solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

R¹ es H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido; cada R² es independientemente H, halógeno, ciano, NO₂, OR⁵. NR⁶R⁷, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

B es O, NR⁸, NR⁸CH₂, S, SO, SO₂o CR⁹R¹⁰;

V es NR¹¹ o -(CR³⁷R³⁸)_p- con la condición de que cuando V es N, R¹ es un alquilo o cicloalquilo;

W y X son cada uno independientemente C o N;

Y está seleccionado de O, S y NR¹²;

Z es -CR¹³R¹⁴, o -(CR¹³R¹⁴)_iNR¹⁵;

i es 0 a 2;

n es 0 a 4 si W y X son ambos C, 0 a 3 si uno de X o W es N y 0 a 2 si X y W son ambos N;

p es 1 a 4;

R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido;

R^4 se selecciona de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido, dado que

(a) si R^4 es fenilo

(i) R^4 no está sustituido tanto con hidroxilo como con amido; y

5 (ii) R^4 no está sustituido con $-NRSO_2R-$ en el que R es alquilo o arilo;

(b) si R^4 es piridilo, R^4 no está sustituido tanto con hidroxilo como con metoxi; y

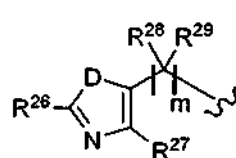
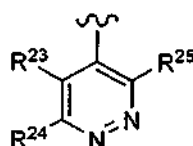
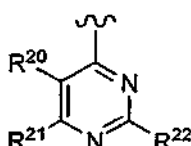
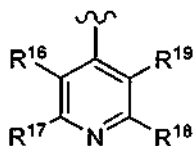
(c) si R^4 es pirimidinilo, no está sustituido con $=O$;

R^9 y R^{10} están independientemente seleccionados de H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

10 R^{12} está seleccionado de H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, CN, NO_2 o SO_2NH_2 ;

R^{13} y R^{14} están independientemente seleccionados de H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido o se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 átomos; A se selecciona a partir de una de las siguientes:

15



en las que D es S u O;

m es 0 a 6;

20 R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, $NR^{30}R^{31}$, OR^{32} , CO_2R^{33} , $CONR^{34}R^{35}$, SO_2R^{36} , alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, $-CN$, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

25 R^{28} y R^{29} están independientemente seleccionados de H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 átomos;

R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcóxycarbonilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido; y

30 R^{37} y R^{38} son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, R^1 es un fenilo sustituido o no sustituido, tal como fluorofenilo, un alquilo C_1 a C_4 sustituido o no sustituido, tal como metilo, o un cicloalquilo C_3 a C_8 sustituido o no sustituido, tal como ciclohexilo o ciclopentilo.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, R^2 es alquilo C_1 a C_4 , halógeno, o haloalquilo.

35 En algunas realizaciones de la presente divulgación, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros tal como piridilo, piridinona, pirazolilo, o pirrolidilo.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, B es O, $NHCH_2$, CH_2 o $CH(OH)$; Y es O o S y Z es $-CR^{13}R^{14}$ o $-NR^{15}$ en la que R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno H.

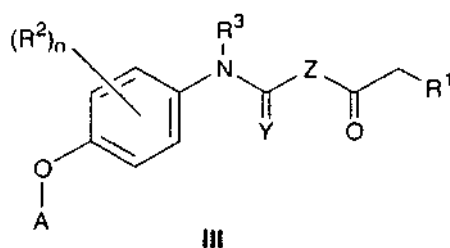
40 En algunas realizaciones de la presente divulgación, A es una piridina o pirimidina opcionalmente sustituida, en la que el sustituyente es alquilo, alqueno, alquino, halógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-NR^{39}COR^{40}$, $-NR^{39}C(O)_2R^{40}$, $-NR^{41}R^{42}$, o $-C(O)NR^{43}R^{44}$, en el que R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} son independientemente H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, hidroxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo

sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, o $-NR^{43}R^{44}$ forma un heterocicloalquilo.

- 5 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación, A es una piridina sustituida con $-NR^{41}R^{42}$, $-NR^{39}COR^{40}$, $-C(O)NR^{43}R^{44}$, halógeno, alquilo C_1 a C_4 , opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxialquilamino, alquilamino, aminoalquilamino o heteroarilalquilo; o $-C=C-R^{45}$, $-C=C-R^{46}$, en el que R^{45} y R^{46} son alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-C(O)R^{47}$, $-NR^{39}COR^{40}$, arilo, o heteroarilo; o la piridina está sustituida con arilo, tal como fenilo, que puede estar sustituido adicionalmente con $CONH_2$, metilo, aminoetilo, hidroxietilo, $-CONHCH_2CH_2NHCH_3$, o CH_2CONH_2 ; la piridina también puede estar sustituida con grupos piridilo, o piperidilo.

- 10 De acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación, A es una pirimidina opcionalmente sustituida. Los sustituyentes preferentes incluyen $-NR^{41}R^{42}$, o $-NR^{39}CO_2R^{40}$, en el que R^{41} y R^{42} son preferentemente H o metilo y R^{39} y R^{40} son preferentemente, H o alquilo.

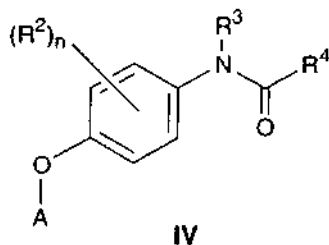
En una realización de la presente divulgación, los compuestos tienen la siguiente Fórmula III:



en la que

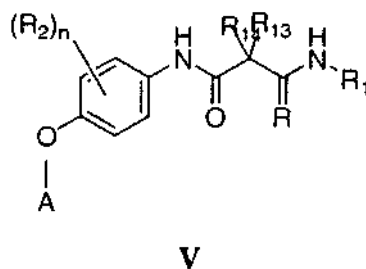
- 15 R^1 es fenilo o alquilo opcionalmente sustituido; Z es NH o NCH_3 ; R^2 es F, Cl, CH_3 o CF_3 , R^3 es H; e Y es O o S. En algunas realizaciones, R^1 es cicloalquilo C_3 a C_7 , fenilo sustituido o insustituido, o $-(CH_2)_n-R^{50}$ en el que n es 1 a 3, R^{50} es H, fenilo sustituido o no sustituido, amino, amido, CN, $-C(O)_2H$, o $-C(O)_2CH_3$.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, los compuestos tienen la fórmula siguiente Fórmula IV:



- 20 en la que R^2 es halo o H; R^3 es H; R^4 es fenilo opcionalmente sustituido, pirazol opcionalmente sustituido, o piridilo, piridinona, o piridina-N-óxido opcionalmente sustituidos.

En una realización de la presente divulgación, los compuestos son de la siguiente fórmula V:



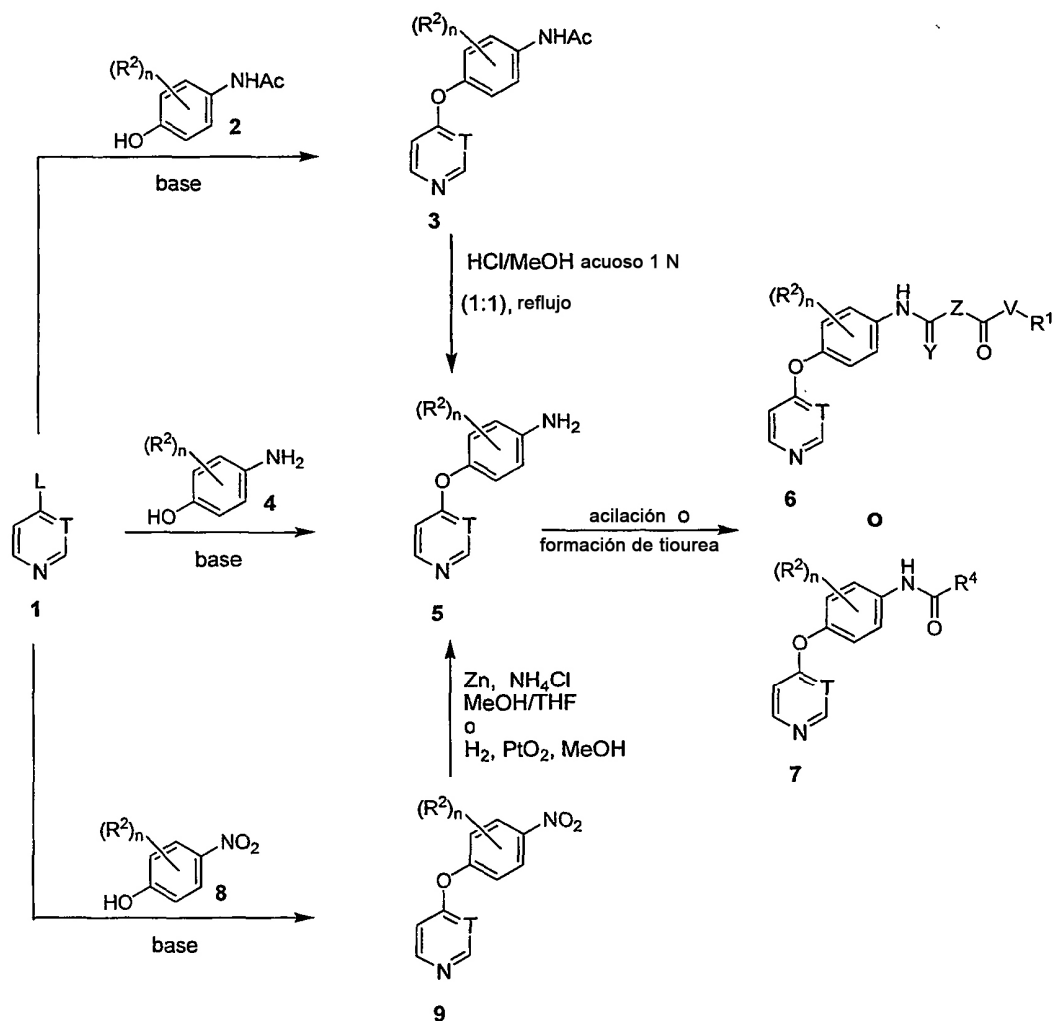
- 25 en el que R^1 es opcionalmente alquilo o cicloalquilo; A es pirimidina o piridina opcionalmente sustituida; y R_2 es halo o H; y R^{13} y R^{14} bien son H o bien conjuntamente con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo, tal como ciclopropilo.

La divulgación también proporciona procedimientos para tratar una enfermedad proliferativa, tal como cáncer administrando a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmulas I o II, según se define anteriormente. En otra realización, la revelación proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa por medio de modulación de metionina quinasa administrando a una especie de mamíferos de mamíferos en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmulas I o II, tal como se han definido anteriormente, en combinación (simultáneamente o secuencialmente) con al menos un agente anticancerígeno distinto. En una forma de realización preferida, la enfermedad proliferativa es cáncer.

Ciertos compuestos de Fórmulas I y II generalmente pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas 1-14. Los compuestos se sintetizan fácilmente usando procedimientos de síntesis conocidos para alguien experto en la técnica. Solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmulas I y II están también dentro del alcance de la presente divulgación. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. De acuerdo con ello, los compuestos de la presente divulgación pueden estar en forma libre o en forma hidrato, y se pueden obtener mediante procedimientos dados como ejemplo por los siguientes esquemas más adelante.

Vías generales para los análogos de piridina y pirimidina descritas en la presente divulgación están ilustradas en el Esquema 1. Una piridina o pirimidina apropiadamente sustituida **1** se puede tratar con fenoles funcionalizados **2**, **4** y **8** en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, o carbonato de potasio, para suministrar los éteres deseados **3**, **5** y **9**, respectivamente. La eliminación del grupo protector acetamida del compuesto **3** con HCl acuoso en metanol proporciona el intermedio clave **5**. Alternativamente, la anilina **5** puede obtenerse a partir del compuesto **9** por medio de reducción del grupo nitro bien con polvo de cinc y cloruro de amonio o bien con catalizador de Adams (óxido de platino (IV)) en condiciones de hidrogenación. Se pueden preparar los análogos **6y 7** después por acilación de anilina **5** con, por ejemplo isocianatos, cloruros ácidos o por tratamiento con un ácido carboxílico y un reactivo de acoplamiento, tal como: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (trimetilamino)fosfonio (reactivo BOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP), *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*, *N*, *N*; *N*-tetrametiluronio (TBTU). La formación de la aciltiourea de **6** (Y = S, Z = NH) puede realizarse tratando anilina **5** con un isotiocianato apropiadamente sustituido.

ESQUEMA 1

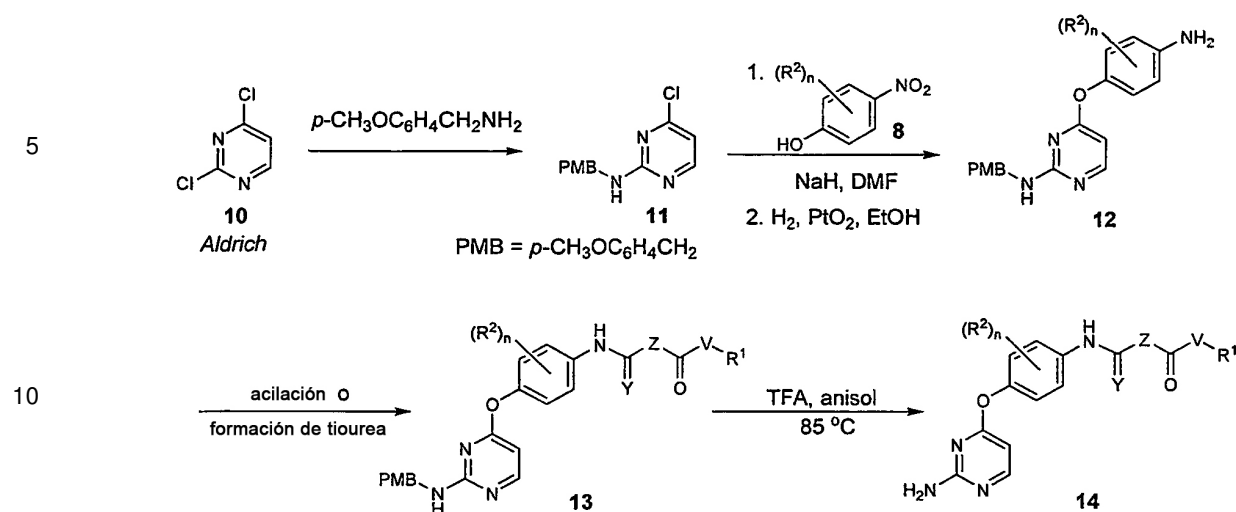


T = CR¹⁹ o N

L = grupo saliente, tal como un halógeno o NO₂.

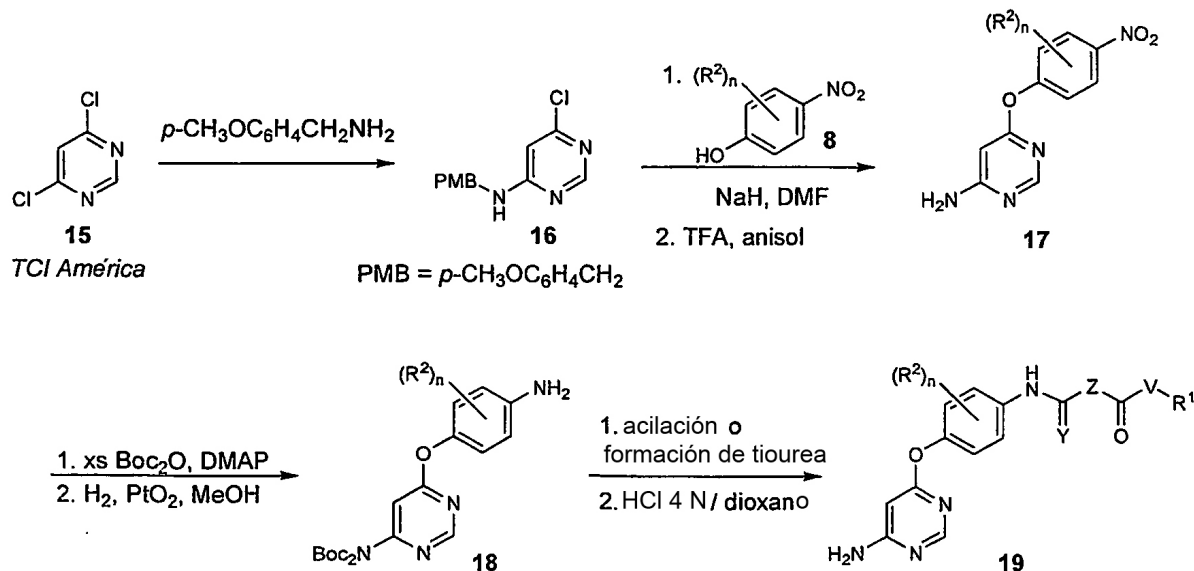
Los dos análogos de aminopiridina regioisómeros diferentes **14** y **19** se pueden preparar usando las vías sintéticas esquematizadas en los Esquemas 2 y 3. La aminopiridina protegida por PMB **11**, derivada de 2,4-dicloropirimidina comercialmente disponible (**10**, Aldrich), puede convertirse en éter **13** por medio de anilina **12** usando la misma química en el Esquema 1. La eliminación del grupo PMB de **13** se puede llevar a cabo con ácido trifluoroacético y anisol para generar el compuesto **14**.

ESQUEMA 2



De forma similar, la aminopiridina protegida por PMB **16**, derivada de 4,6-dicloropiridina comercialmente disponible (**15**, TCI América), puede convertirse en éter **17** siguiendo la etapa de desprotección de PMB (Esquema 3). La protección de Bis-Boc (*t*-butiloxycarbonilo) de la amina de **17** con un exceso de dicarbonato de di-*tert*-butilo seguido por hidrogenación con catalizador de Adams proporciona anilina **18**. La amina **19** puede obtenerse a partir del compuesto **18** tras una etapa de formación de acilación o tiourea y de eliminación de los grupos protectores Boc en condiciones ácidas.

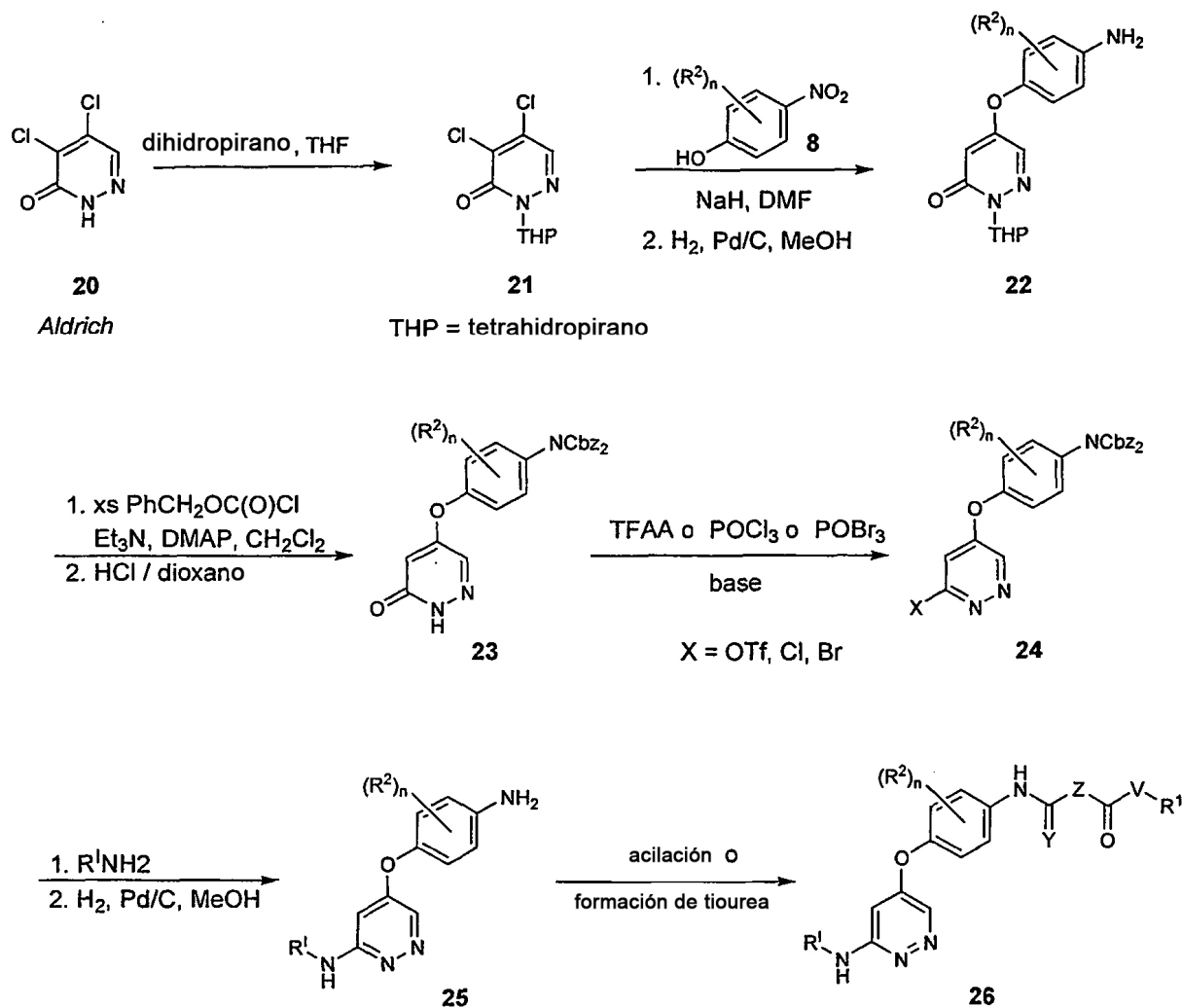
ESQUEMA 3



Se puede preparar derivado de aminopiridazina **26** usando la vía sintética esquematizada en el Esquema 4 que se basa en química similar citada en las siguientes referencias: Chung, H.-A. y col. J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 905-910 y Bryant R. D. y col. J. Heterocyclic Chem. 1995, 32, 1473-1476, las divulgaciones de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia. 4,5-dicloropiridazin-3(2 *H*)-ona (**20**, Aldrich) puede protegerse con, por ejemplo un grupo tetrahidropirano (THP) para dar el intermedio **21**. Tratamiento de compuesto **21** con un fenol y una base apropiadamente sustituidos (es decir, hidruro de sodio) seguido por reducción del nitró que contiene intermedio en condiciones de hidrogenación catalítica puede proporcionar anilina **22**. La protección del grupo anilina de **22** como un bis-bencilcarbamato (Cbz) seguida por la retirada del grupo THP en condiciones ácidas puede suministrar compuesto **23**. Tratamiento de compuesto **23** bien con anhídrido trifluoroacético (TFAA), oxiclóruo de fósforo u oxibromuro de fósforo en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina puede introducir el grupo saliente necesario en la posición 3 del compuesto **24**. El desplazamiento del grupo saliente X del compuesto **24** con una

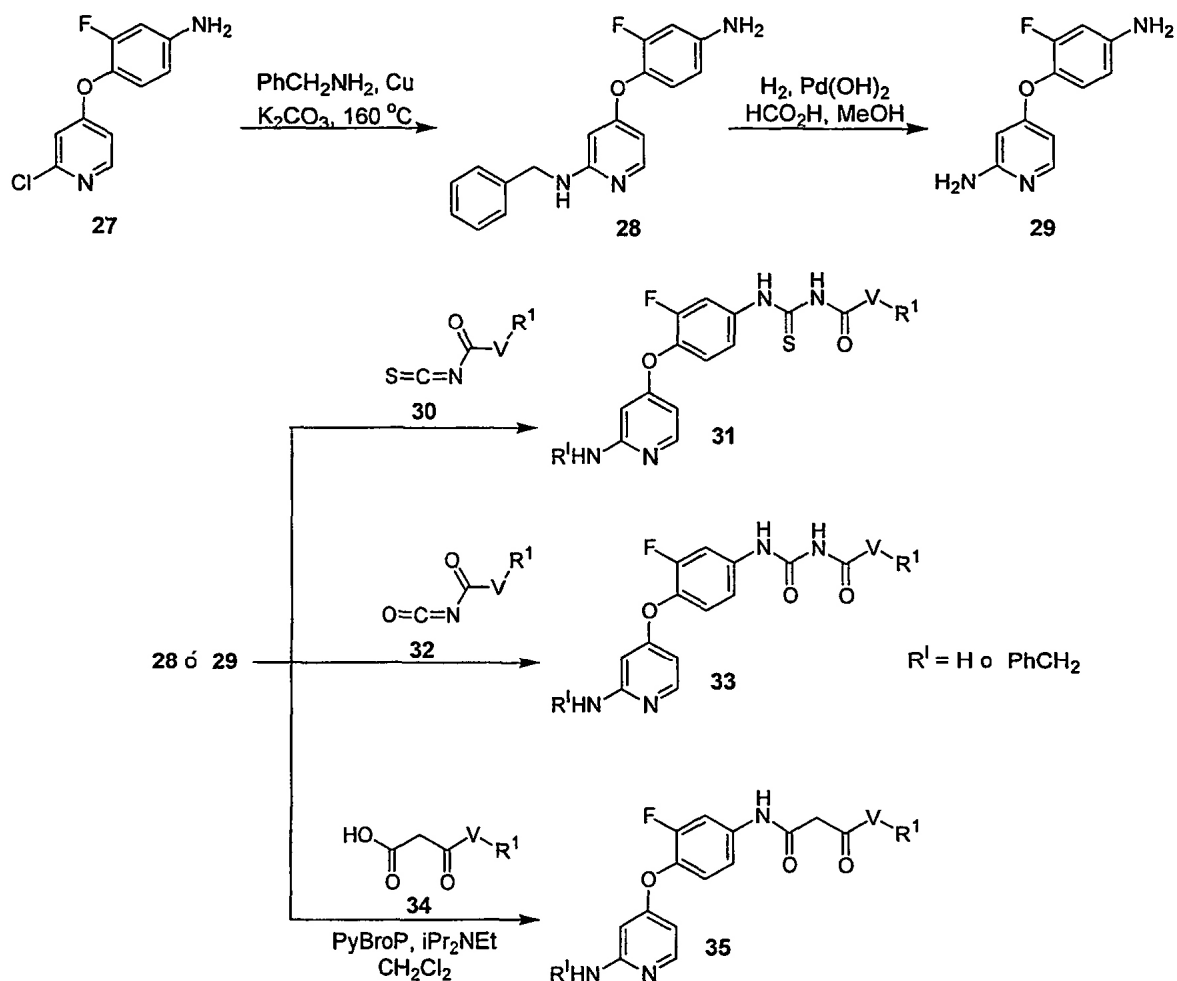
amina apropiadamente sustituida, seguida por la eliminación de los grupos Cbz puede generar intermedio **25**. La anilina **25** puede convertirse en el análogo de 3-aminopiridazina deseado **26** usando química previamente descrita en los Esquemas 1-3.

ESQUEMA 4



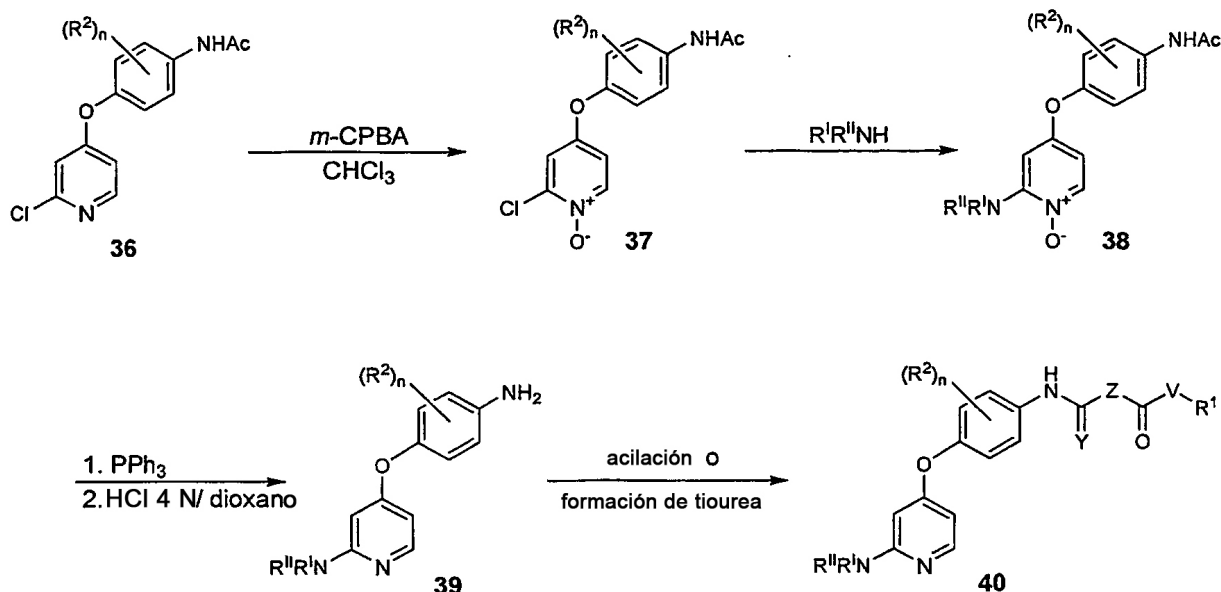
Los derivados de 2-aminopiridina se pueden preparar usando las vías sintéticas esquematizadas en Esquemas 5 y 6. La anilina **27**, derivada de la química descrita en el Esquema 1 se puede convertir a intermedio **28** después de calentar con polvo de Cu y carbonato de potasio en bencilamina (Esquema 5). La eliminación del grupo protector del compuesto **28** en condiciones de hidrogenación catalítica con paladio sobre carbono proporciona aminopiridina **29**. Intermedios **28** ó **29** se pueden tratar con isotiocyanatos **30**, isocianatos **32** y ácidos carboxílicos **34** en presencia de un reactivo de acoplamiento proporcionando aciltiourea **31**, acilurea **33** y amida **35**, respectivamente.

ESQUEMA 5



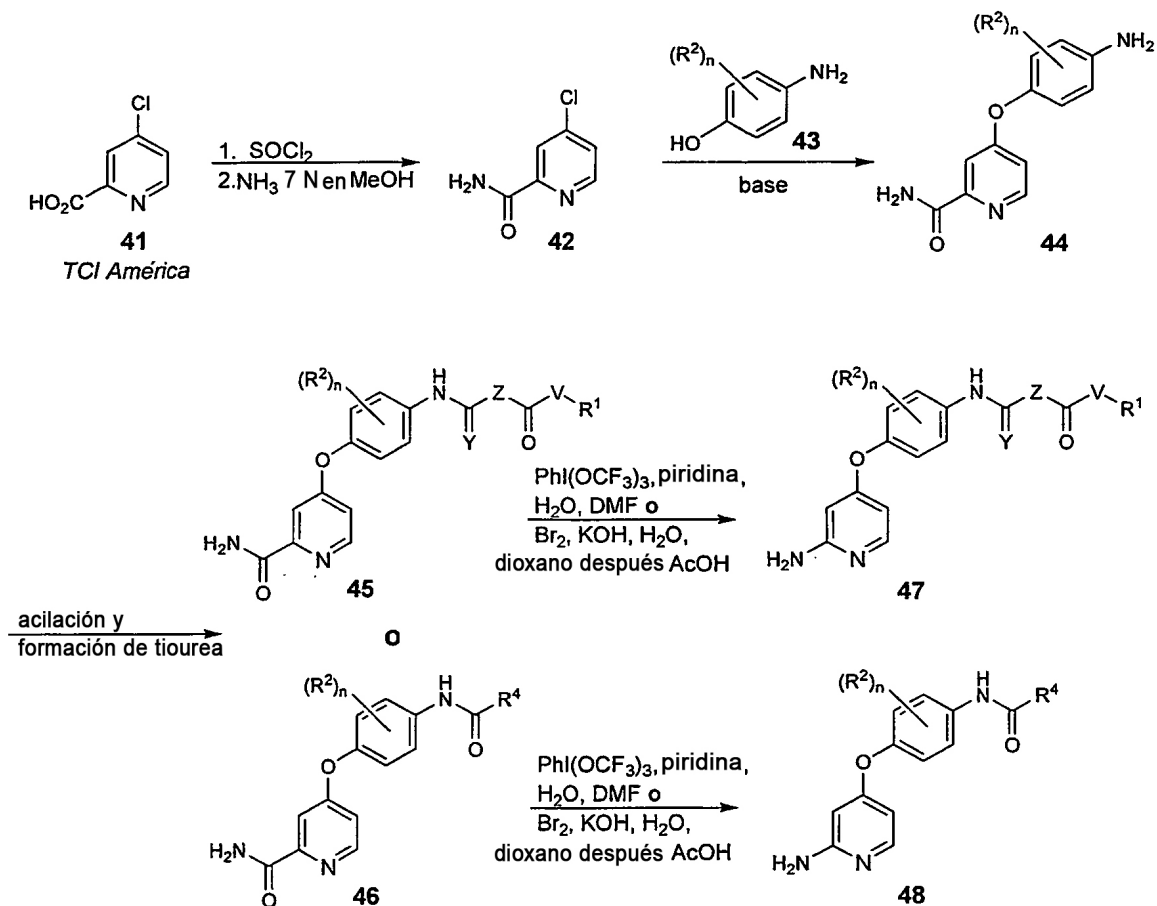
En una aproximación relacionada, el intermedio 2-cloropiridina **36**, obtenido usando química descrita en el Esquema 1 se puede convertir al *N*-óxido **37** usando ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) en cloroformo (véase, el documento WO2004/002410) (Esquema 6). El tratamiento de compuesto **37** con una amina apropiadamente sustituida puede proporcionar el intermedio **38**. La reducción del *N*-óxido de compuesto **38** con, por ejemplo trifenilfosfina, seguido por la eliminación del grupo protector de acetamida en condiciones ácidas puede proporcionar anilina **39**. La conversión de anilina **39** en el análogo deseado **40** se puede llevar a cabo usando química previamente descrita en los Esquemas 1-5.

ESQUEMA 6



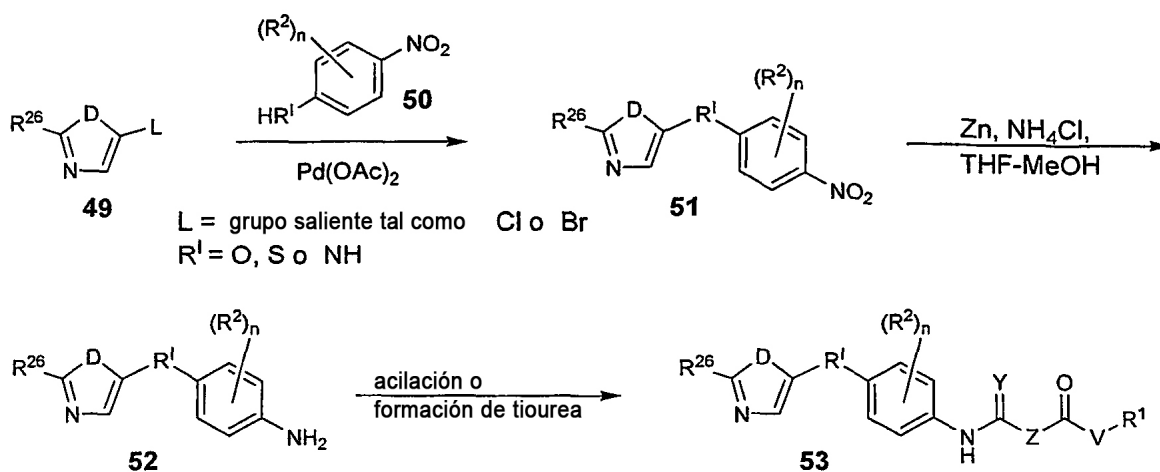
En una aproximación alternativa a compuestos relacionados con **40**, los derivados de 2-aminopiridina **47** y **48** se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de síntesis ilustrada en el Esquema 7. Para este fin, se puede convertir el ácido 4-cloropicolínico (**41**, TCI América) en 4-cloropicolinamida (**42**) usando un procedimiento de dos etapas que involucran cloruro de tionilo seguido de amoníaco en metanol. El acoplamiento de intermedio **42** con derivado de 4-aminofenol **43**, en la presencia de una base, tal como *t*-butóxido de potasio puede dar el derivado picolinamida **44**. La acilación o la formación de acilurea del intermedio **44** puede proporcionar los intermedios tales como **45** y **46**. El tratamiento de los derivados de picolinamida **45** y **46** con bis-(trifluoro-aceto)-yodobenceno, piridina y agua en DMF o bromo, hidróxido de potasio en agua promueve un reordenamiento Hofmann para generar los derivados de 2-aminopiridina deseados **47** y **48**.

ESQUEMA 7

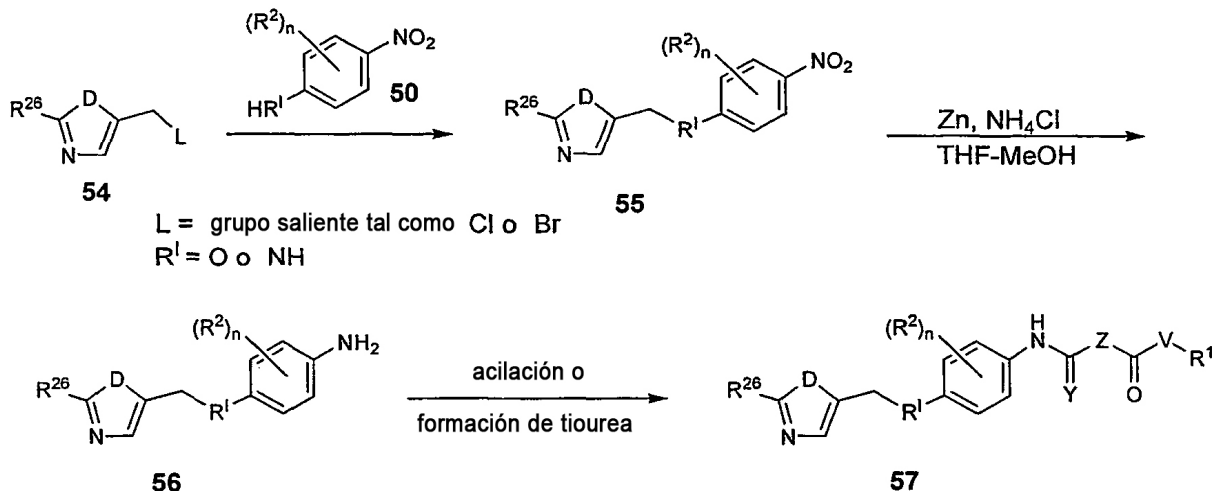


Se pueden preparar compuestos que contienen tiazol **53**, **57** y **62** usando las vías sintéticas descritas en los Esquemas 8-10. El desplazamiento de los grupos salientes del **49** (Esquema 8) o **54** (Esquema 9) con una anilina/fenol **50** puede proporcionar intermedios **51** y **55**, respectivamente. La reducción de los sustituyentes de nitrógeno **51** y **55** con polvo de cinc y cloruro de amonio en una mezcla de THF-MeOH debería generar anilinas **52** y **56**, respectivamente. La conversión de anilinas **52** y **56** a los compuestos deseados **53** y **57** se puede llevar a cabo usando química previamente descrita (*ver anteriormente*).

ESQUEMA 8

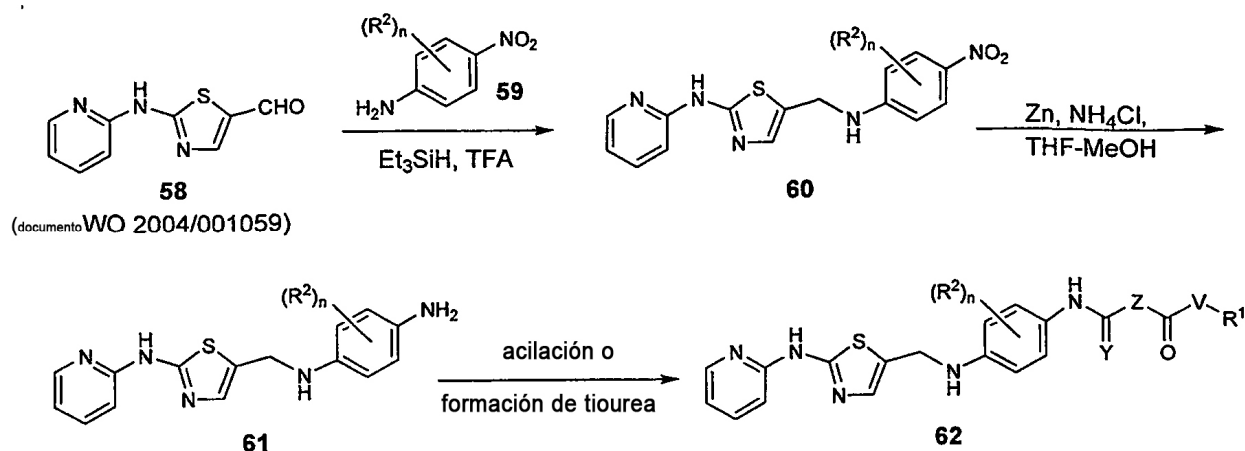


ESQUEMA 9



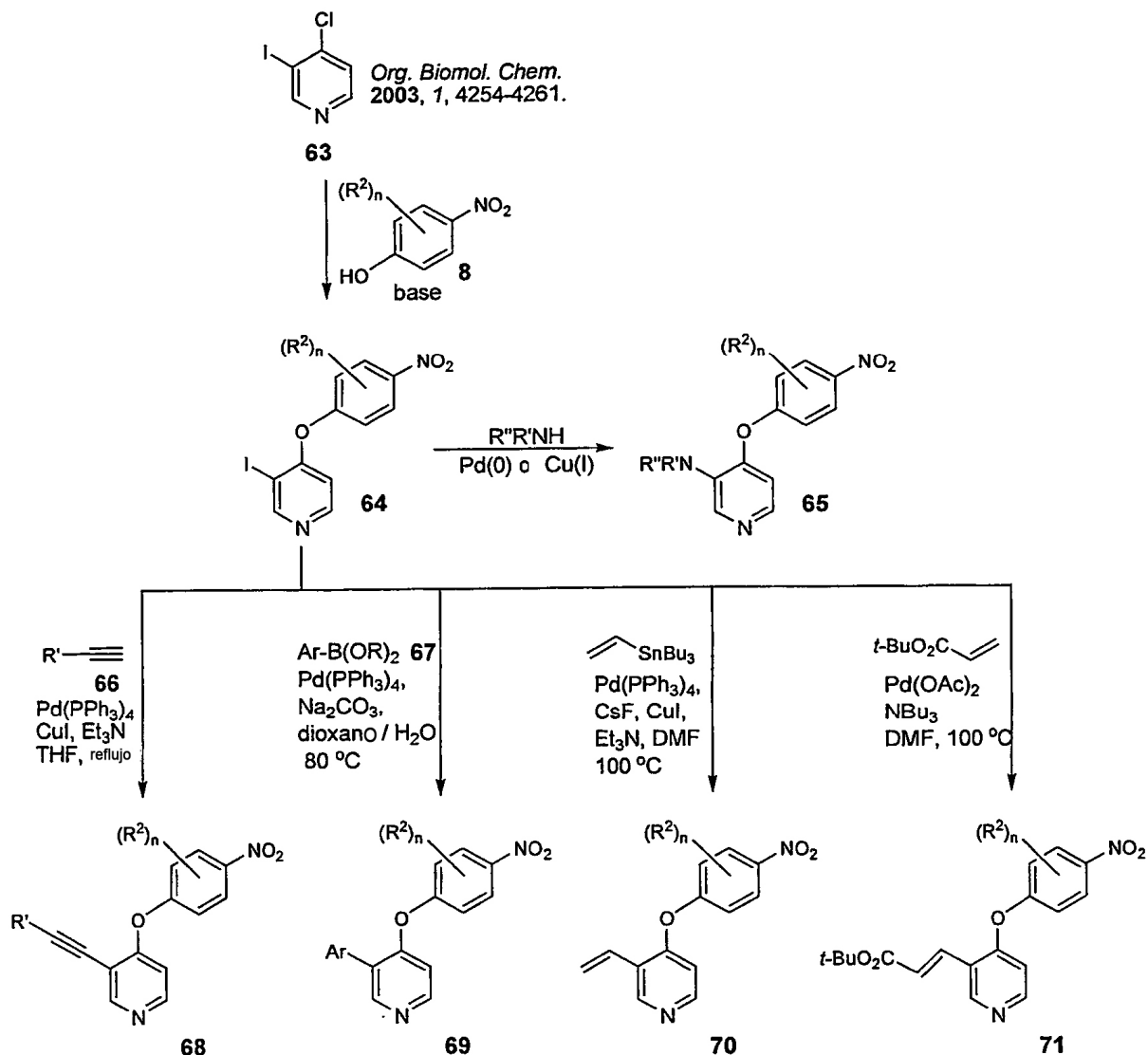
La aminación reductora de aldehído **58** puede lograrse usando los procedimientos descritos en el documento WO 2004/001059, incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad, usando una anilina **59** puede suministrar el intermedio nitro **60** (Esquema 10). El derivado de aminotiazol **62** deseado se puede obtener usando química similar a aquella que se describe en los Esquemas 8 y 9.

ESQUEMA 10

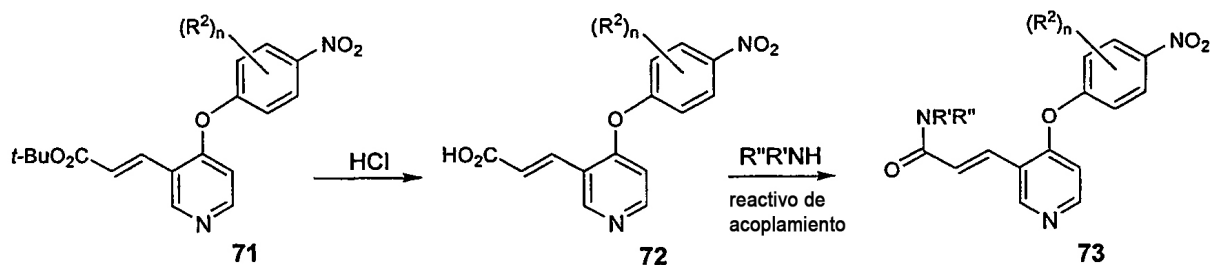


La incorporación de varios sustituyentes en la posición 3 del núcleo de piridina se puede llevar a cabo usando la química destacada en el Esquema 11. Para este fin, 4-cloro-3-yodopiridina (**63**, Tabanella, S. y col. Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 4254-4261) puede acoplarse con el derivado 4-nitrofenol **8** en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina (base de Hunig) proporcionando el intermedio de yoduro **64** deseado. Una variedad de reacciones de acoplamiento mediadas por compuestos organometálicos se pueden llevar a cabo con el derivado de yoduro **64**, cuyos ejemplos se ilustran en El Esquema 11. El yoduro **64** se puede tratar con aminas ($\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$), alquinos **66** sustituidos, arilboronatos **67**, vinilestannanos y ésteres α, β -insaturados en presencia de un catalizador de paladio o de cobre proporcionando los intermedios **65**, **68-71**, respectivamente. El resto nitro de compuestos **65y 68-71** se puede reducir con, por ejemplo polvo de cinc y cloruro de amonio en una mezcla THF-MeOH y los intermedios de anilina resultantes se pueden acilar usando la química anteriormente descrita en Esquemas 1-5. El intermedio **71** se puede convertir después a las amidas α, β -insaturadas **73** (Esquema 12). El compuesto **72**, derivado de ácido promovió la hidrólisis de éster **71**, puede acoplarse con diversas aminas ($\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero no limitado a EDCl, TBTU, DCC, para suministrar el intermedio amida deseado **73**. La reducción del resto nitro de **73** y la posterior acilación del intermedio anilina requerido se puede llevar a cabo usando química anteriormente descrita en los Esquemas 1-5.

ESQUEMA 11

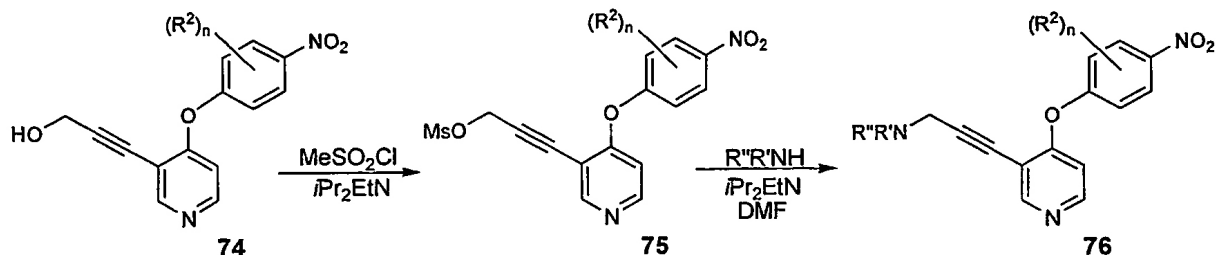


ESQUEMA 12



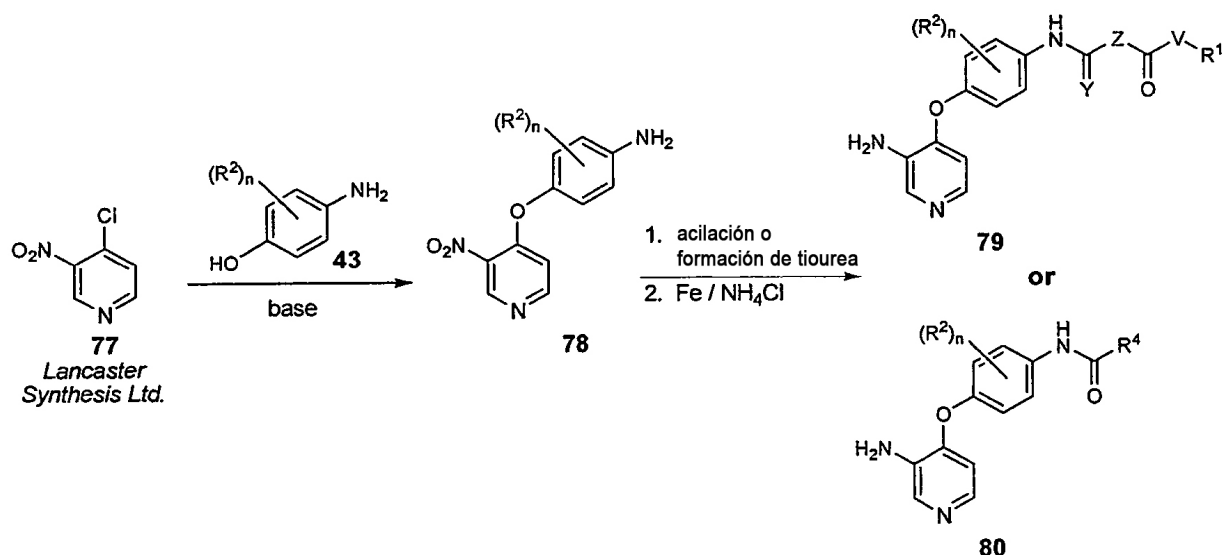
- 5 El intermedio **74** también se puede modificar adicionalmente para preparar aminas propargílicas **76** (Esquema 13). La mesilación del alcohol propargílico **74**, se puede llevar a cabo con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina (base de Hunig) para proporcionar el mesilato **75**. El desplazamiento del grupo mesilato de compuesto **75** con diversas aminas ($R''R'NH$) puede proporcionar las aminas propargílicas **76**. La reducción del resto nitró de **76** y la posterior acilación del intermedio de anilina requerido se puede llevar a cabo usando la química previamente descrita en los Esquemas 1-5.
- 10

ESQUEMA 13



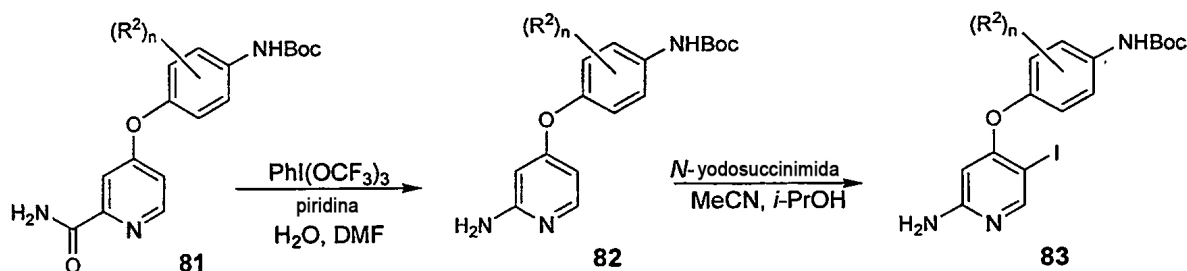
Los derivados de 3-aminopiridina **79** y **80** se pueden preparar de acuerdo con la ruta de síntesis descrita en el Esquema 14. Para este fin, 4-cloro-3-nitropiridina (**77**, Lancaster Synthesis Ltd.) puede acoplarse con 4-aminofenol en presencia de una base, tal como hidruro de sodio en DMF para proporcionar el intermedio de nitro **78**. La química previamente descrita puede usarse para convertir intermedio **78** a los compuestos deseados **79** y **80**. El sustituyente amino de **79** y **80** también puede modificarse adicionalmente, por ejemplo mediante alquilación, acilación, arilación o sulfonilación adicional.

ESQUEMA 14

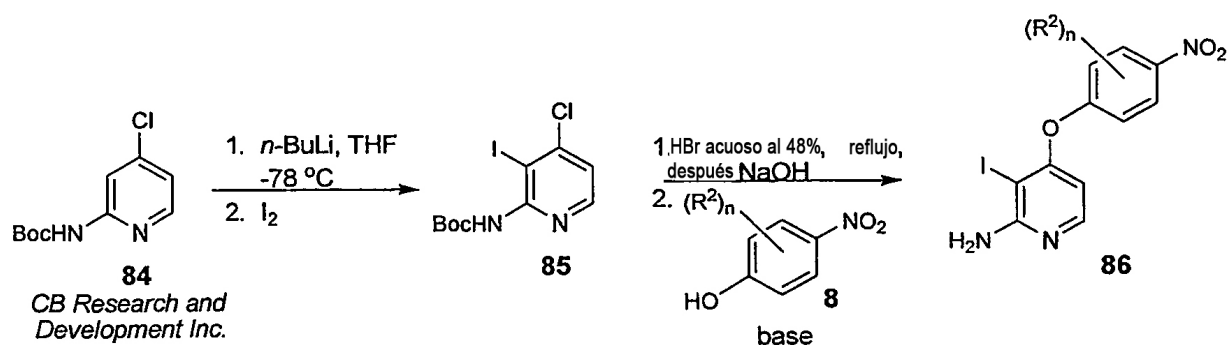


Incorporación de sustituyentes bien en la posición 5- o bien en la posición 3- del anillo de 2-aminopiridina se puede llevar a cabo usando los intermedios **83** y **86** de yoduro, respectivamente (Esquemas 15 y 16). El derivado de la 2-carboxamida **81** se puede convertir al derivado de 2-aminopiridina **82** usando el protocolo de reordenamiento de Hofmann previamente descrito en el Esquema 7. La yodinación de la posición 5 de compuesto **82** se puede lograr con *N*-yodosuccinimida en una mezcla de acetonitrilo-isopropanol proporcionando el intermedio yoduro **83** deseado. Alternativamente, 4-cloropiridin-2-il-carbamato de *t*-butilo (**84**, CB Research and Development Inc.) puede convertirse en 4-cloro-3-yodopiridin-2-il-carbamato de *t*-butilo (**85**) por medio de un procedimiento de dos etapas que implican *n*-butillitio en THF a temperatura baja seguida por la adición de yodo. La eliminación del grupo protector *N*-Boc (*t*-butilcarbamato) de **85** con bromuro de hidrógeno acuoso a reflujo seguido por acoplamiento del intermedio con el derivado de 4-nitrofenol **8** en presencia de diisopropilamina (base de Hunig) en *N*-metil-pirrolidinona (NMP) a temperatura elevada puede proporcionar el intermedio de yoduro **86**. Los intermedios de yoduro **83** y **86** se pueden procesar adicionalmente usando química similar a aquella se ha descrito anteriormente en el Esquema 11.

ESQUEMA 15

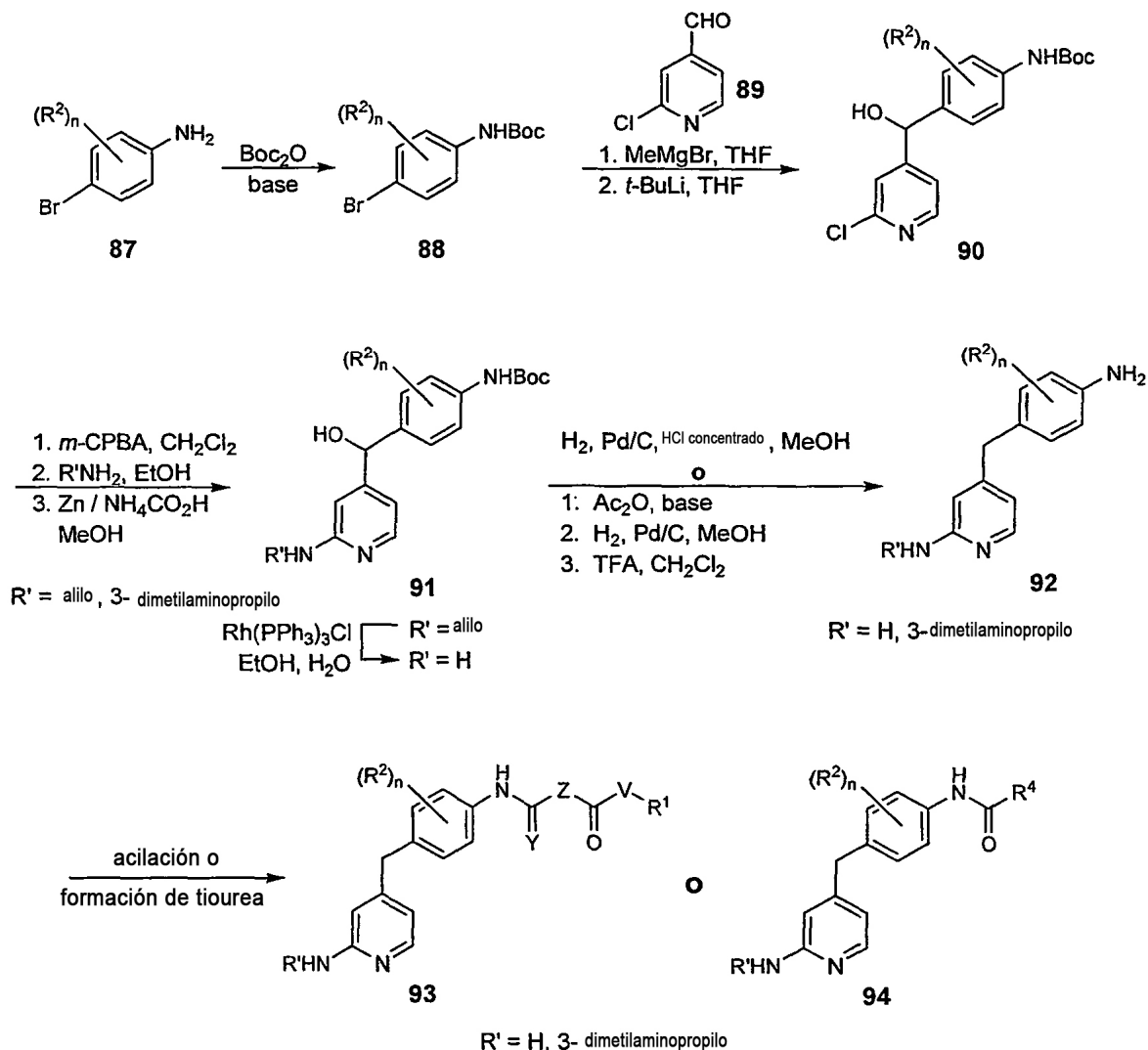


ESQUEMA 16



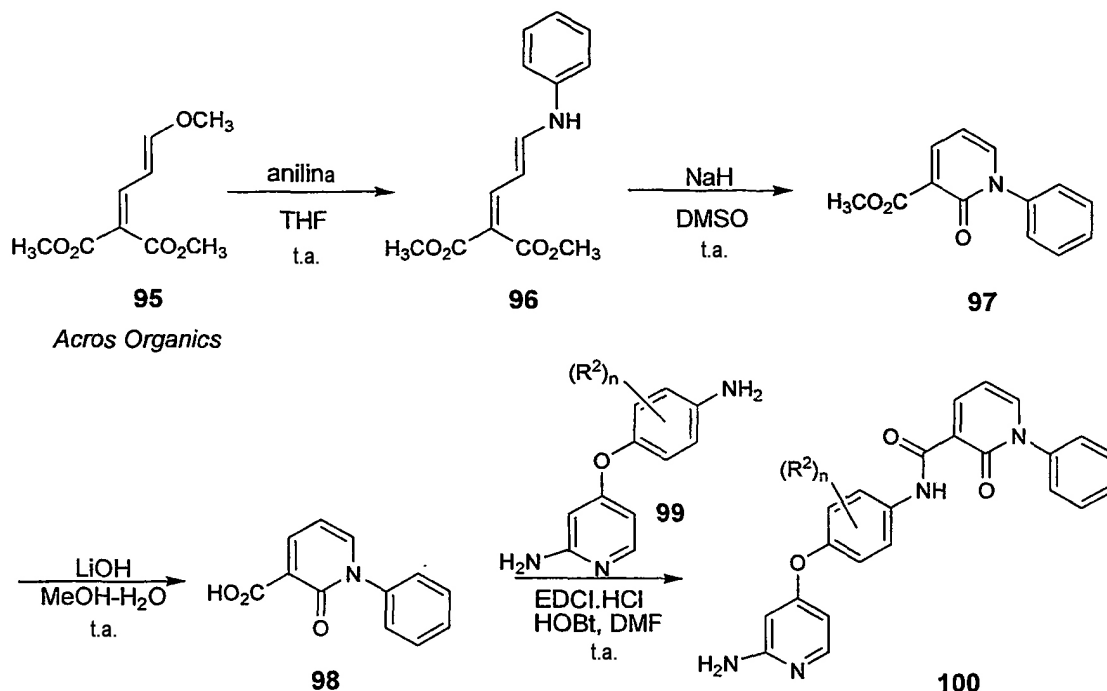
Los análogos unidos a metileno ($\text{B}=\text{CH}_2$) **93** y **94** se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de síntesis destacada en el Esquema 17. El compuesto **88**, derivado de protección *N*-Boc del derivado de 4-bromoanilina derivado **87**, se puede tratar con bromuro de metilmagnesio seguido por *tert*-butillitio y 2-cloroisonicotinaldehído (Frey, L. F. y col. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6815-6818) a temperatura baja para proporcionar intermedio **90**. La oxidación del anillo de piridina de **90** con ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA), seguido por desplazamiento del sustituyente de cloro con una amina ($\text{R}'\text{NH}_2$) y reducción subsiguiente del intermedio de *N*-óxido con cinc y el formiato de amonio en metanol puede proporcionar intermedio **91**. Cuando se usa como alilamina la amina nucleófila ($\text{R}'\text{NH}_2$), el grupo alilo puede retirarse de la amina de **91** usando un catalizador de rodio en una mezcla de etanol-agua. La eliminación del grupo hidroxilo de **91** se puede llevar a cabo por dos procedimientos diferentes. Por ejemplo, la hidrogenolisis del compuesto **91** en presencia de un catalizador de paladio, seguida por desprotección del gen del grupo *N*-Boc en la anilina en condiciones ácidas (HCl en metanol) puede proporcionar compuesto **92**. Alternativamente, el compuesto **92** puede obtenerse mediante acilación del alcohol de **91** e hidrogenolisis posterior del intermedio en presencia de un catalizador de paladio y eliminación del grupo protector *N*-Boc en condiciones ácidas (ácido trifluoroacético en cloruro de metileno). El intermedio **92** se puede acilar después para suministrar los compuestos deseados **93** y **94** usando la química previamente descrita en los Esquemas 1-5.

ESQUEMA 17



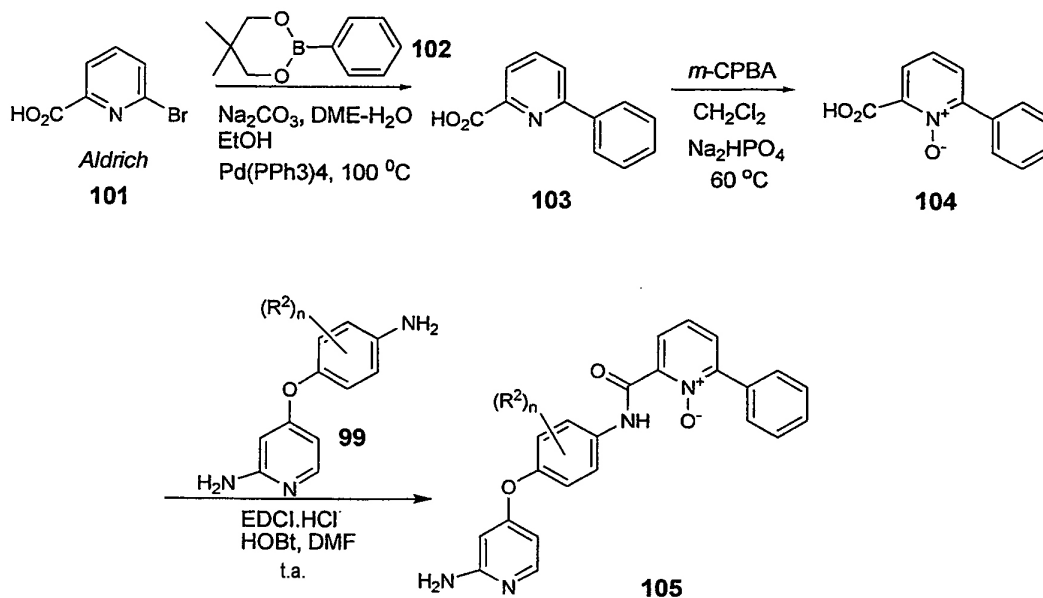
Los derivados de amida heterocíclica **100** y **105** se pueden preparar de acuerdo con las vías de síntesis descritas en los Esquemas 18 y 19. Para este fin, 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (**97**) puede obtenerse en un procedimiento de dos etapas que comienza con (*E*)-dimetil-2-(3-metoxialilideno)malonato disponible comercialmente (**95**) (Esquema 18). Así, el tratamiento del compuesto **95** con anilina a temperatura ambiente puede proporcionar intermedio **96**, que se puede ciclar después en presencia de una base, tal como hidruro de sodio en dimetilsulfóxido para generar **97**. La hidrólisis del intermedio en condiciones básicas puede proporcionar ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (**98**). El ácido carboxílico **98** puede después acoplarse con el derivado de anilina **99** en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como clorhidrato de 1-(dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) e hidroxibenzotriazol (HOBt) en DMF para suministrar el compuesto deseado **100**.

ESQUEMA 18



El intermedio de *N*-óxido de piridilo **104** (Esquema 19) se puede obtener mediante un procedimiento en dos etapas en el que el ácido 6-bromopicolínico (**101**) comercialmente disponible está acoplado con los derivados de fenil-1,3,2-dioxaborinano **102** (Aldrich) en la presencia de un catalizador de paladio (0) y carbonato de sodio, seguido por oxidación del intermedio requerido **103** a temperatura elevada. El acoplamiento de intermedio **104** con el derivado de anilina **99** puede suministrar el compuesto deseado **105**.

ESQUEMA 19



Los compuestos de Fórmulas I y II son útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo, pero no limitados a, los siguientes:

(a) carcinoma, incluido el de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón, incluyendo cáncer pulmonar microcítico, de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello de útero, de tiroides, de próstata y de piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

(b) tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica

aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett;

(c) tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplástico y leucemia promielocítica;

5 (d) tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;

(e) tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y

(f) otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

10 Debido al papel clave de las proteína quinasas en la regulación de proliferación celular en general, podrían actuar inhibidores como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier procedimiento morbooso con características de proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de cirugía vascular, formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo al trasplante, choque endotóxico, e infecciones fúngicas.

15 Compuestos de Fórmulas I y II como moduladores de apoptosis, serán útiles en el tratamiento de cáncer (incluyendo pero no se limitan a aquellos tipos mencionados en el presente documento anteriormente), las infecciones víricas (incluyendo pero no limitadas a herpesvirus, poxvirus, virus Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención de desarrollo del SIDA en individuos infectados con el VIH, enfermedades autoinmunes (incluidas, pero no limitadas a, lupus sistémico, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria
20 intestinal, y diabetes mellitus autoinmunitaria), trastornos neurodegenerativos (incluyendo pero no limitados a enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, daño isquémico asociado con infarto de miocardio, apoplejía y daño por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas
25 (incluyendo pero no limitadas a anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo pero no limitadas a osteoporosis y artritis) rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades de riñón y dolor del cáncer.

Los compuestos de Fórmulas I y II pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular. Estos agentes serían por lo tanto útiles en el tratamiento de infecciones virales (incluyendo pero no limitadas a VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, poxvirus, virus Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).
30

Los compuestos de Fórmulas I y II pueden ser útiles en la quimiopreención del cáncer. Quimiopreención se define como inhibición del desarrollo de cáncer invasivo bien bloqueando el evento mutagénico iniciador o bien bloqueando la progresión de las células pre-malignas que ya han sufrido un daño o inhibiendo recaída tumoral.

Los compuestos de Fórmulas I y II también pueden ser útiles en inhibición de angiogénesis y metástasis tumorales.

35 El término agente "anticancerígeno" incluye cualquier agente conocido que sea útil para el tratamiento de cáncer incluyendo 17 α -Ethinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Zoladex, inhibidores de metaloproteína de matriz, inhibidores de VEGF, incluyendo anticuerpos contra VEGF tales como Avastina, y están también incluidas moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU6668, vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, y CEP-7055. Anticuerpos Anti-Her2 de Genentech (tales como Herceptina) pueden utilizarse también. Inhibidores de EGFR adecuados incluyen gefitinib, erlotinib y cetuximab. Inhibidores de Pan Her incluyen canertinib, EKB-569, y GW-572016. También están incluidos inhibidores de Src así como Casodex[®] (bicalutamida, Astra Zeneca), Tamoxifeno, inhibidores de MEK-1 quinasa, inhibidores de quinasa
45 MAPK, inhibidores PI3, e inhibidores de PDGF, tales como imatinib. También están incluidos agentes antiangiogénicos y antivascuales que, interrumpiendo el flujo sanguíneo a tumores sólidos, vuelven a las células cancerígenas quiescentes privándolas de nutrición. La castración, que también vuelve a carcinomas dependientes de andrógenos no proliferativos, puede utilizarse también. También están incluidos inhibidores de IGF1R, inhibidores de tirosina quinasas no receptoras y receptoras e inhibidores de señalización de integrinas. Agentes anticancerígenos adicionales incluyen los agentes estabilizadores de microtúbulos tales como paclitaxel (también conocido como Taxol[®]), docetaxel (también conocido como Taxotere[®]), 7-O-metilmetilpaclitaxel (se describen en el documento U.S. 5,646,176), 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-N-*terc*-butiloxicarbonilo-4-deacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxicarbonilo-paclitaxel (divulgados en el documento USSN 09/712,352 presentada el 14 de noviembre, 2000), C-4-metil-carbonato de paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo-[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (descritos en el documento WO 99/02514), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenilo]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo-[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (descrito en el documento USP 6,262,094) y
50
55

derivados de los mismos; y agentes disruptores de microtúbulos. También son adecuados inhibidores de CDK, un inhibidor de ciclo celular antiproliferativo, epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cis-platino y carboplatina; modificadores de respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

Agentes citotóxicos adicionales incluyen, melfalan, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, topotecán, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o para retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material enmascarador del sabor soluble en agua tal como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo temporal tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo está mezclado con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfátida que se da en la naturaleza, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartama.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina líquida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los que se describen anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden preservar por la adición de un anti-oxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión son ejemplificados por aquellos ya mencionados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de antioxidantes tales como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los anteriores. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidas que se dan en la naturaleza, por ejemplo lecitina de semilla de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los ésteres parciales citados con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones pueden contener también edulcorante, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenoglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidante.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica.

10 La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión de agua-en-aceite estéril inyectable donde el ingrediente activo se disuelve en la fase aceitosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de semillas de soja y lecitina. La solución acuosa se introduce después dentro de una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

15 Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir dentro del torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección intravenosa rápida local. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar la solución o la microemulsión en un modo tal como para mantener una concentración circulante constante del compuesto actual. Con el fin de mantener una concentración constante tal, se puede utilizar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de un dispositivo tal es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin pueden emplearse cualquier aceite fijo suave que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

25 Los compuestos de Fórmulas I y II se pueden administrar también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen mantequilla de cacao, gelatina glicerínada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenoglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenoglicol.

30 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de la Fórmula I. (Para los propósitos de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y gárgaras).

35 Los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados y de dispositivos de administración, o por medio de vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente durante todo el régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también como un supositorio empleando bases tales como mantequilla de cacao,

40 gelatina glicerínada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenoglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenoglicol.

Cuando una composición de acuerdo con esta invención se administra en un sujeto humano, la dosis diaria se determinará normalmente por el médico que receta con la dosificación que varía generalmente de acuerdo con la edad, el peso, el sexo y la respuesta del paciente individual, así como con la gravedad de los síntomas del paciente.

45 Si están formulados en forma de una dosis fijada, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su intervalo de dosificación autorizado. Compuestos de Fórmulas I y II se pueden administrar también secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La divulgación no está limitada en la secuencia de administración; se pueden administrar compuestos de

50 Fórmulas I y II bien antes o bien después de la administración del anticancerígeno conocido o del/de los agente(s) citotóxico(s) conocido(s).

Ensayos

55 La propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención se pueden confirmar por un número de ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados que siguen se han llevado a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales.

Ensayo de Metionina Quinasa

Reactivos	Concentración Final de Mezcla de Sustrato
Solución Madre	
Tris-HCl (1 M, pH 7,4)	20 mM
MnCl ₂ (1 M)	1 mM
DTT (1 M)	1 mM
BSA (100 mg/ml)	0,1 mg/ml
poliGlu4/Tyr (10 mg/ml)	0,1 mg/ml
ATP (1 mM)	1 μ M
γ -ATP (10 μ Ci/ μ l)	0,2 μ Ci/ml

Tampón	Mezcla de enzimas
20 μ l de DTT 1 M	4 μ l de enzima GST/Met (3,2 mg/ml) = 10 ng/rxn
200 μ l de Tris-HCL 1 M, pH 7,4	cantidad suficiente 12 ml de Tampón
20 μ l de 100 mg/ml de BSA	
cantidad suficiente 20 ml de H ₂ O	

5 Las mezclas de incubación empleadas para el ensayo de metionina quinasa contienen el sustrato sintético polyGlu:Tyr, (4:1), ATP, ATP- γ -³³P y tampón que contenía Mn⁺⁺ y/o Mg⁺⁺, DTT, BSA y tampón de Tris. Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a 27°C y se detuvieron por la adición de ácido trifluoroacético frío (TFA) a una concentración final del 4%. Los precipitados de TCA se recogieron sobre placas unifilter GF/C (Packard Instrument Co., Meriden, CT) usando un recolector universal Filtermate (Packard Instrument Co., Meriden, CT) y los filtros se cuantificaron usando un contador de centelleo líquido de 96 pocillos TopCount (Packard Instrument Co., Meriden, CT).

10 Las curvas de respuesta a dosis se generaron para determinar la concentración requerida inhibiendo el 50% de la actividad quinasa (Cl₅₀). Se disolvieron los compuestos a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a seis concentraciones, cada una por cuadruplicado. La concentración final de DMSO en el ensayo es 1%. Los valores de Cl₅₀ se derivaron mediante análisis de regresión no lineal y tuvieron un coeficiente de varianza (Desviación Estándar/media, n = 6) = 16%.

15 Los compuestos preferentes de la invención inhiben metionina quinasa con valores de Cl₅₀ entre 0,01 a 100 μ M. Los compuestos más preferidos tienen valores de Cl₅₀ de menos de 0,5 μ M.

La materia objeto adicional de la invención también incluye productos farmacéuticos para usar como se describe anteriormente incluyendo controlar cáncer, inflamación y artritis, que contienen al menos un compuesto de Fórmula II según se define en la reivindicación 1 o al menos una de sus sales farmacológicamente aceptables y el uso de un

20 compuesto de la Fórmula II según se define en la reivindicación adjunta 1 para la preparación de un producto farmacéutico que tiene actividad contra enfermedades proliferativas como se describe previamente incluyendo contra cáncer, inflamación y/o artritis.

Los siguientes ejemplos y preparaciones describen la manera y el procedimiento para la preparación y el uso de la invención y son ilustrativas más que limitantes. Se entendería que puede haber otras realizaciones incluidas dentro

25 del espíritu y el alcance de la invención según se definen por las reivindicaciones anexas a este documento.

Ejemplos

La divulgación se describirá ahora con más detalle por los siguientes ejemplos de trabajo. Los Ejemplos 48 a 58, 62, 66 a 71, 98, 101, 114, 115, 120 a 125, 129, 130, 132, 134, 137, 140, 146 y 147 son ejemplos de acuerdo con la invención y son realizaciones preferentes de la invención; el resto de Ejemplos no satisfacen las definiciones de

30 sustituyentes de la reivindicación 1 adjunta. Todas las reacciones se llevaron a cabo con agitación magnética continua bajo una atmósfera de nitrógeno seco o argón. Todas las evaporaciones y concentraciones se llevaron a cabo en un evaporador rotatorio a presión reducida. Los reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron sin

purificación adicional. Los disolventes son de calidad anhidra comercial y se usaron sin posterior secado o purificación. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice (EMERCK Kieselgel 60, 0,040-0,060 mm).

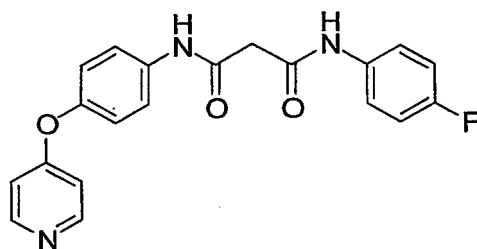
La HPLC Analítica de Fase Inversa (RP) se llevó a cabo usando una columna Fenomenex Luna C18 S5 de 4,6 mm × 50 mm o una columna YMC S5 ODS de 4,6 × 50 mm. En cada caso, se usó un gradiente lineal de 4 min (desde 100% de A: %0 de B hasta 0% de A: 100% de B) con el siguiente sistema de fase móvil: A = H₂O al 90%/MeOH + H₃PO₄ al 0,2%, B = MeOH al 90%/H₂O + H₃PO₄ al 0,2% a un caudal de = 4 ml/min y detección a 220 nm.

La HPLC Preparativa de Fase Inversa (RP) se llevó a cabo con una elución en gradiente lineal usando metanol al 10%, agua al 90%, TFA al 0,1% (disolvente A) y metanol al 90%, agua al 10%, TFA al 0,1 % (disolvente B) y detección a 220 nm en una de las columnas siguientes: columna A-Shimadzu S5 ODS-VP de 20 × 100 mm con un caudal de 20 ml/min; columna B-YMC S5 ODS de 30 × 100 mm con un caudal de 20 ml/min; columna C-Fenomenex de 30 × 250 mm con un caudal de 10 ml/min; columna D-YMC S5 ODS de 20 × 250 mm con un caudal de 10 ml/min; columna E-YMC S10 ODS de 50 × 500 mm con un caudal de 50 ml/min; o columna F-YMC S10 ODS de 30 × 500 mm con un caudal de 20 ml/min.

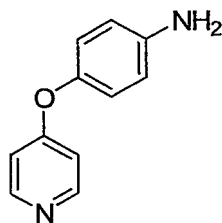
Todos los productos finales se caracterizaron por RMN de ¹H, HPLC RP, espectrometría de masas con ionización por electropulverización (EM IEP) o ionización a presión atmosférica (EM IPA). Los espectros de RMN de ¹H se obtuvieron en un instrumento JEOL a 500 MHz o Bruker a 400 MHz. Los espectros de RMN de ¹³C se registraron a 100 ó 125 MHz. Las intensidades de campo se expresan en unidades de δ (partes por millón, ppm) relativo a los picos de disolvente y las multiplicidades de los picos se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete; q, cuadruplete; s a, singlete ancho; m, multiplete.

Se usan las siguientes abreviaturas para los reactivos usados comúnmente: Boc o BOC: carbamato de t-butilo; Fmoc: carbamato de 9H-fluorenilmetilo; TEA: trietilamina; NMM: N-metilmorfolina; Ms: metanosulfonilo; DIEA o DIPEA: diisopropiletilamina o base de Hunig; NMP: N-metilpirrolidinona; reactivo de BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(trimetilamino)fosfonio; DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida; EDCI: clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; TA o ta: temperatura ambiente; t_R: tiempo de retención; h: hora(s); min: minuto(s); PyBroP: hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio; TBTU: tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; DMAP: 4-N,N-dimetilaminopiridina; HOBT o HOBt: hidroxibenzotriazol; Na(OAc)₃BH: triacetoxiborohidruro sódico; HOAc: ácido acético; TFA: ácido trifluoroacético; LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio; DMSO: dimetil sulfóxido; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; EtOAc: acetato de etilo; DMF: dimetilformamida; THF: tetrahidrofurano; DCE: 1,2-dicloroetano; Et₂O: éter dietílico; DCM: diclorometano o cloruro de metileno; m-CPBA: ácido 4-cloroperoxisulfónico.

Ejemplo 1



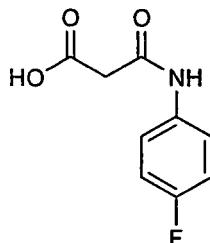
N-(4-Fluorofenil)-N-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)malonamida



A) 4-(4-Aminofenoxi)piridina

Una solución de clorhidrato de 4-cloropiridina (Aldrich, 3,0 g, 20,0 mmol) en dimetil sulfóxido (40 ml) se trató con 4-aminofenol (Aldrich, 2,1 g, 20,0 mmol) y lentejas de hidróxido sódico (2,0 g, 50,0 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de hielo-agua (300 g) y se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se

concentraron dando la 4-(4-aminofenoxi)anilina como un sólido amarillo pálido (3,5 g, 94%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,38 (dd, 2H, $J = 5,5, 1,5$ Hz), 6,83-6,79 (m, 4H), 6,63-6,59 (m, 2H), 5,13 (s ancho, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 187,2 (M + H) $^+$.



5 B) Ácido 3-(4-Fluorofenilamino)-3-oxopropanoico

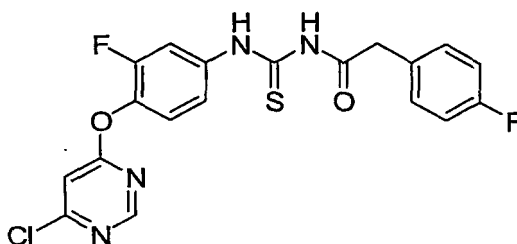
A una solución de 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (Aldrich, 5,0 ml, 40 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a 0 °C se añadió diisopropiletilamina (8,4 ml, 48 mmol) seguido por 4-fluoroanilina (Aldrich, 3,6 ml, 38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó con 100 ml de solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío dando el producto bruto como un aceite amarillo que solidificó en reposo (10 g). RMN de ^1H (CDCl₃) δ 9,30 (s ancho, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,05 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,28 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,49 (s, 2H), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 226,11 (M + H) $^+$.

El éster anterior se disolvió en 100 ml de etanol y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió solución acuosa de NaOH 1 N (100 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se concentró a vacío para eliminar el etanol. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y luego se acidificó con solución acuosa de HCl 1N. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío dando el producto bruto como un sólido amarillo (6,31 g, 84%) que se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,9 (s ancho, 1H), 10,3 (s ancho, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,16 (t, 2H, $J = 8,9$ Hz), 3,34 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 198,43 (M + H) $^+$.

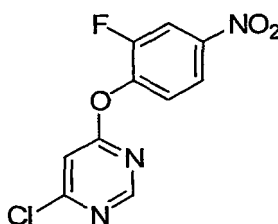
20 C) N-(4-Fluorofenil)-N-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)malonamida

Una solución de 4-(4-aminofenoxi)piridina (93 mg, 0,50 mmol) en DMF se trató con ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (99 mg, 0,50 mmol), DIPEA (113 μl , 0,65 mmol) y TBTU (209 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para eliminar el DMF y el residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato sódico. La fase de EtOAc se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró dando el compuesto del epígrafe como una espuma blanquecina (140 mg, 76%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,43 (dd, 2H, $J = 5,5, 1,5$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 4H), 6,89 (dd, 2H, $J = 5,5, 1,5$ Hz), 3,46 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 365,9 (M + H) $^+$.

Ejemplo 2

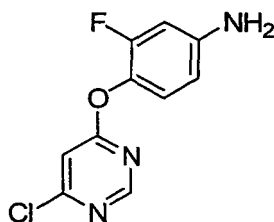


30 1-(4-(6-Cloropirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil) tiourea



A) 4-Cloro-6-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidina

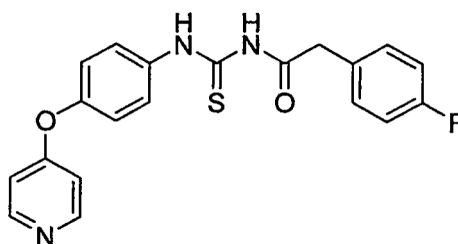
Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (Aldrich, 0,74 g, 5,0 mmol), 2-fluoro-4-Mitrofenol (Aldrich, 0,79 g, 5,0 mmol) y DMF (10 ml) se trató con carbonato potásico (0,72 g, 5,2 mmol) y se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró dando el producto bruto como un sólido amarillo. El producto bruto se trituró con éter isopropílico dando 4-cloro-6-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidina como un sólido amarillo (1,3 g, 94%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,5 Hz), 8,31 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,87 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,84 (s, 1H).

**B) 4-Cloro-6-(2-amino-2-fluorofenoxi)pirimidina**

Una solución de 4-cloro-6-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidina (1,3 g, 4,8 mmol) en metanol (120 ml) se trató con Níquel Raney (1,5 g, suspensión acuosa) y la mezcla de reacción se agitó bajo una capa de nitrógeno (de un globo de látex) a TA durante 3 h. El catalizador se separó por filtración, se concentró el filtrado y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase de cloruro de metileno se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 1-2 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente dando 4-cloro-6-(2-amino-2-fluorofenoxi)pirimidina como un sólido blanco (600 mg, 52%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 6,46 (dd, 1H, *J* = 13,1, 2,5 Hz), 6,38 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,5 Hz), 5,44 (s ancho, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 240,04 (*M* + H)⁺.

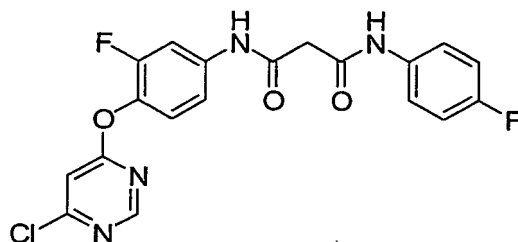
C) 1-(4-(6-Cloropirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiourea

Se añadió cloruro de 4-fluorofenilacetilo (Lancaster, 0,52 g, 3,0 mmol) a una mezcla de NaSCN (0,27 g, 3,3 mmol) y EtOAc (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. Esta mezcla se añadió a una solución de 4-cloro-6-(2-amino-2-fluorofenoxi)pirimidina en 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂ (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc/ H₂O. La fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 10-35 % de EtOAc/ hexanos como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino amarillo (0,85 g, 65%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, *J* = 12,1, 2,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,17 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 3,81 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 434,98 (*M* + H)⁺.

Ejemplo 3**1-(2-(4-Fluorofenil)acetil)-3-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)tiourea**

El compuesto del epígrafe se preparó usando 4-(4-aminofenoxi)piridina (Compuesto A del Ejemplo 1) y un procedimiento similar expuesto para la preparación del Compuesto C del Ejemplo 2. Rendimiento: 10%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 12,3 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 4H), 6,90 (dd, 2H, *J* = 4,8, 1,4 Hz), 3,73 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 382,2 (*M* + H)⁺.

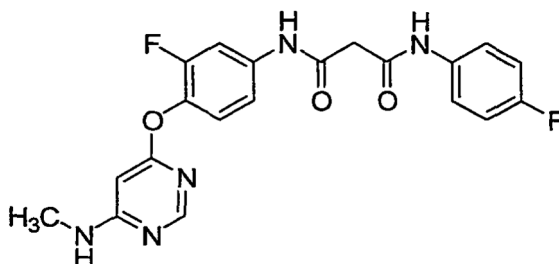
Ejemplo 4



***N*¹-(4-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida**

Una solución de 4-cloro-6-(2-amino-2-fluorofenoxi)pirimidina (29 mg, 0,12 mmol, Compuesto B del Ejemplo 2), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (26 mg, 0,13 mmol, Compuesto B del Ejemplo 1) en DMF (1,5 ml) se trató con DIPEA (24 µl, 0,14 mmol) y TBTU (46 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se diluyó con EtOAc (25 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 1-3 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (35 mg, 78%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 7,63-7,57 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 3,48 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 419,21 (M+H)⁺.

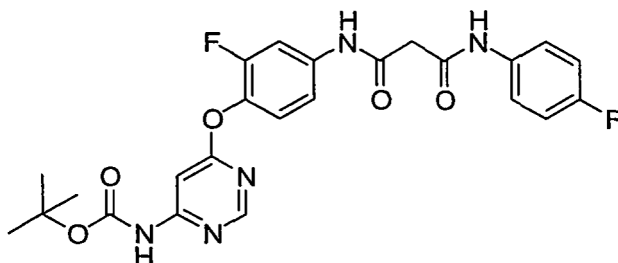
Ejemplo 5



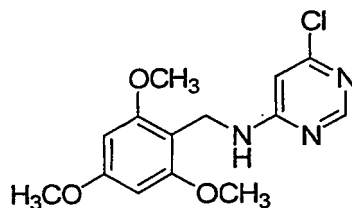
***N*¹-(3-Fluoro-4-(6-(metilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida**

Una solución de *N*¹-(4-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida (100 mg, 0,42 mmol, Ejemplo 4) en *n*-BuOH (3 ml) se trató con 2 M metilamina/THF (0,2 ml) y se calentó en un vial con tapa a rosca, a 80°C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de MeOH-H₂O que contenía 0,1% de TFA. La fracción que contenía el producto se liofilizó dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido (60 mg, 34%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 10,36 (s ancho, 2H), 8,19 (s ancho, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,15 (dd, 2H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 5,95 (s ancho, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); EM (IEP⁺) *m/z* 414,16 (M + H)⁺.

Ejemplo 6

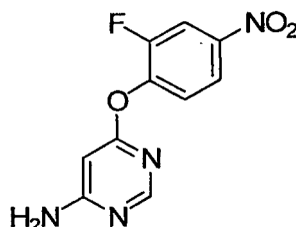


6-(2-Fluoro-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



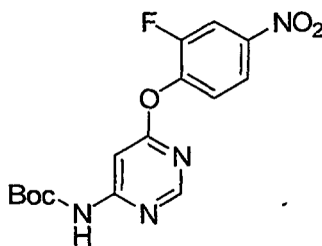
A) N-(2,4,6-Trimetoxibencil)-6-cloropirimidin-4-amina

5 Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (Aldrich, 1,48 g, 10,0 mmol), clorhidrato de 2,4,6-trimetoxibencilamina (2,33 g, 10,0 mmol), DIPEA (4,8 ml, 27,7 mmol), y *tert*-BuOH (50 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (200 ml) y el producto precipitado se recogió por filtración a vacío en un embudo Büchner. El producto se lavó con agua fría, éter y se secó a vacío dando un sólido blanquecino (2,8 g, 90%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,77 (s, 9H).



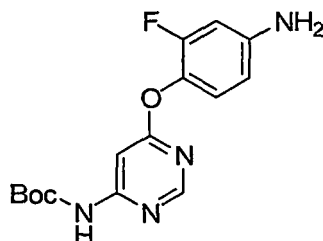
B) 6-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidin-4-amina

10 Una mezcla de N-(2,4,6-trimetoxibencil)-6-cloropirimidin-4-amina (2,2 g, 7,11 mmol), 2-fluoro-4-Nitrofenol (1,1 g, 7,0 mmol), y éter 2-metoxietílico (50 ml) se calentó a 160 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se vertió en H₂O (200 ml). El sólido se recogió, se lavó con Na₂CO₃ acuoso 2 M y H₂O, y luego se secó a vacío en un embudo Büchner. El producto bruto se trató con TFA (20 ml) en dioxano (40 ml) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se separó, se secó (MgSO₄), se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 1-2 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente dando 6-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido blanco (110 mg, 26%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,31 (dd, 1H, *J* = 10,4,2,5 Hz), 8,14 (dd, 1H, *J* = 9,8, 2,0 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, *J* = 8,3, 8,3 Hz), 7,07 (s, 2H), 6,02 (s, 1H); EM (IEP⁺) *m/z* 251,15 (M + H)⁺.



C) 6-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

20 Una mezcla de 6-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidin-4-amina (439 mg, 1,2 mmol), BOC₂O (261 mg, 1,2 mmol), DMAP (10 mg) y THF (10 ml) se agitó a TA durante 1 h y luego se concentró a vacío dando el producto bruto. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 1-2 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente dando 6-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido blanco (110 mg, 26%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H, *J* = 8,8,1,1 Hz), 8,32 (dd, 1H, *J* = 10,3, 2,4 Hz), 8,15 (ddd, 1H, *J* = 9,1,2,5,1,0 Hz), 7,67 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 7,45 (s, 1H), 1,44 (s, 9H); EM (IEP⁺) *m/z* 349,08 (M-H).



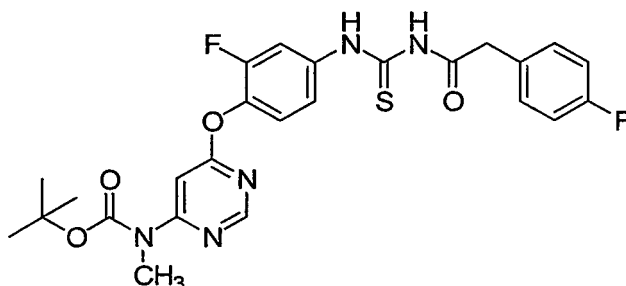
D) 6-(4-Amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

Una solución de 6-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (11 mg, 0,031 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con PtO_2 y la mezcla de reacción se agitó bajo una capa de nitrógeno (de un globo de látex) durante 2 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró dando 6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (8 mg, 81%). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 8,36 (dd, 1H, $J = 9,8,2,5$ Hz), 8,36 (dd, 1H, $J = 9,8,2,5$ Hz), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H, $J = 8,8,8,8$ Hz), 7,49 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

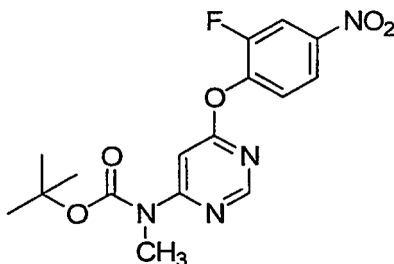
E) 6-(2-Fluoro-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (8 mg, 0,025 mmol) y ácido (4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (6 mg, 0,031 mmol, Compuesto B del Ejemplo 1), TBTU (11 mg, 0,034 mmol), y DIPEA (6 μl , 0,030 mmol) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto C, Ejemplo 1. La cromatografía ultrarrápida usando 1-1,5 % de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente dio el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (10 mg, 80%). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); EM (IEP $^+$) m/z 500,12 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 7

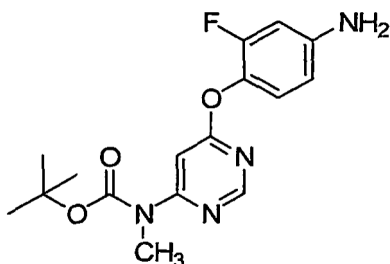


6-(2-Fluoro-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenoxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *tert*-butilo



A) 6-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *tert*-butilo

Una solución de 6-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)pirimidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto C del Ejemplo 6, 44 mg, 0,13 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con NaH al 60% (44 mg, 0,16 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con yodometano (10 μl , 0,15 mmol) y se agitó a 0-5 $^{\circ}\text{C}$ durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos reunidos se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío dando el producto (35 mg, 74%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,57 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 8,37 (dd, 1H, $J = 9,8,3,0$ Hz), 8,19 (ddd, 1H, $J = 9,1,2,5,1,0$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 8,8,8,8$ Hz), 7,66 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).



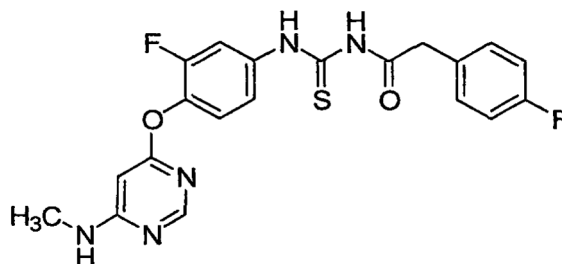
B) 6-(4-Amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de 6-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butilo en EtOH / MeOH 1:1 (2 ml) se trató con PtO_2 (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo una capa de H_2 (de un globo de látex) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró dando el producto deseado (30 mg, 75%) como un sólido marrón claro. EM (IEP⁺) m/z 365,13 (M + H)⁺.

C) 6-(2-Fluoro-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenoxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (30 mg, 0,068 mmol), cloruro de 4-fluorofenilacetilo (Lancaster, 15 mg, 0,088 mmol) y NaSCN (9 mg, 0,11 mmol) en EtOAc/ CH_2Cl_2 usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto C del Ejemplo 2. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 usando 1-40 % de EtOAc en hexanos como eluyente dio el compuesto del epígrafe (30 mg, 83%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, J = 12,1, 2,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,20-7,14 (ddd, 2H, J = 8,8, 8,8, 2,1 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); EM (IEP⁺) m/z 530,09 (M + H)⁺.

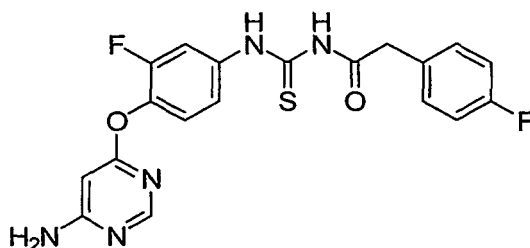
Ejemplo 8



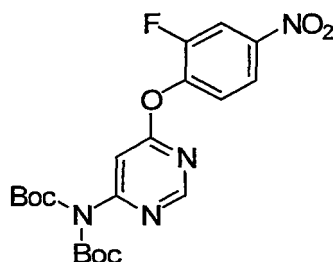
1-(3-Fluoro-4-(6-(metilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiourea

Se trató 6-(2-fluoro-4-(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)fenoxi)pirimidin-4-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 7, 25 mg, 0,047 mmol) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml), se agitó a TA durante 4 h y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO_3 y EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 usando 1 % de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente dio el compuesto del epígrafe (10 mg, 50%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO-d_6) 8,12,37 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,41-7,35 (m, 5H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,78 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 430,07 (M + H)⁺.

Ejemplo 9

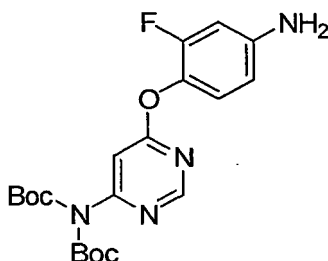


1-(4-(6-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiourea



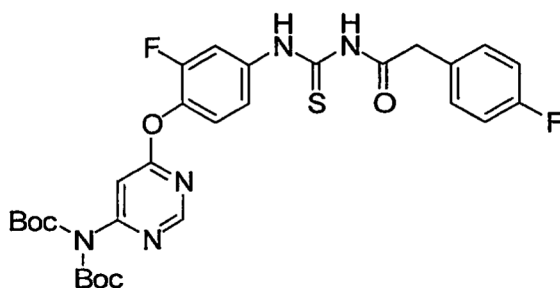
A) 6-(*N,N*-di-*tert*-Butiloxicarbonil)amino-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidina

5 Una mezcla de 6-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidin-4-amina (Compuesto B del Ejemplo 6, 150 mg, 0,60 mmol), BOC₂O (275 mg, 1,26 mmol), DMAP (5 mg) y THF (20 ml) se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío dando el producto bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando 5-15 % de EtOAc en hexanos como eluyente dio el compuesto del epígrafe (180 mg, 67%) como sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,62 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz), 8,42-8,39 (m, 1H), 8,21 (ddd, 1H, *J* = 9,1,2,5,1,0 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz), 1,49 (s, 18H); EM(EP⁺) *m/z* 451,12 (M + H)⁺.



10 **B) 6-(*N,N*-di-*tert*-Butiloxicarbonil)amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidina**

15 Una mezcla de la 6-(*N,N*-di-*tert*-butiloxicarbonil)amino-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidina (175 mg, 0,38 mmol) en tolueno (5 ml) y MeOH (3 ml) se trató con PtO₂ (35 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo una capa de H₂ (de un globo de látex) durante 15 h. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando 1-10 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente dando el producto (110 mg, 68%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 6,46 (dd, 1H, *J* = 12,6, 2,5 Hz), 6,38 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,5 Hz), 5,40 (s, 2H), 1,89 (s, 18H).



C) 1-(4-(*N,N*-di-*tert*-Butiloxicarbonil 6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiourea

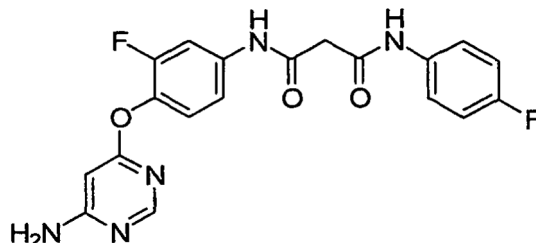
20 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-(*N,N*-di-*tert*-butiloxicarbonil)amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidina (20 mg, 0,048 mmol), cloruro de 4-fluorofenilacetilo (Lancaster, 10 mg, 0,062 mmol), y NaSCN (95 mg, 0,062 mmol) en EtOAc / CH₂Cl₂ usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto C del Ejemplo 2. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando 10-20 % de EtOAc en hexanos como eluyente dio el compuesto del epígrafe (23 mg, 77%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, *J* = 12,5, 1,8 Hz), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3 H), 7,17 (dd, 2H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 3,81 (s, 2H), 1,47 (s, 18H); EM (IEP⁺) *m/z* 616,12 (M + H)⁺.

D) 1-(4-(6-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiourea

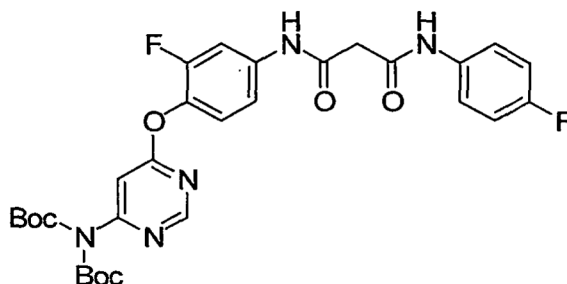
Una mezcla de 1-(4-(*N,N*-di-*tert*-butilcarbonil 6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiourea (18 mg, 0,029 mmol) y HCl 4 M en dioxano (1,5 ml) se agitó a TA durante 18 h y luego se concentró dando el

producto bruto. El producto bruto se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se separó, se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando 1-2 % de MeOH en CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (12 mg, 99%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, *J* = 12,3,1,8 Hz), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,31 (dd, 2H, *J* = 8,8,8,8 Hz), 7,17 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,02 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,81 (s, 2H); EM(EP⁺) *m/z* 416,06 (M + H)⁺.

Ejemplo 10



N¹-(4-(6-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida



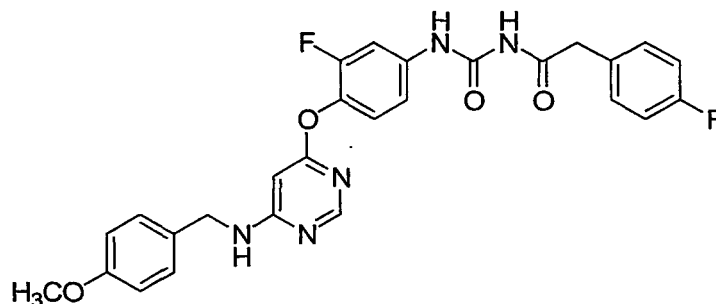
A) N¹-(4-(N,N-di-*tert*-Butilcarbonil 6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida

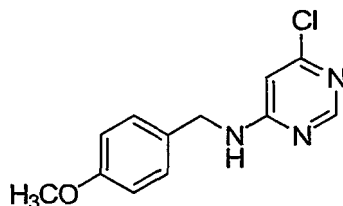
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de una mezcla de 6-(N,N-di-*tert*-butiloxycarbonil)amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidina (Compuesto B del Ejemplo 9, 20 mg, 0,048 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 14 mg, 0,072 mmol), DIPEA (12 µl, 0,069 mmol) en DMF usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto C del Ejemplo 1. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando 15-50 % de EtOAc en hexanos como eluyente dio el compuesto del epígrafe (23 mg, 80%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, *J* = 1Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 12,9,1,8 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 1,47 (s, 18H); EM (IEP⁺) *m/z* 600,17 (M + H)⁺.

B) 1-(4-(6-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida

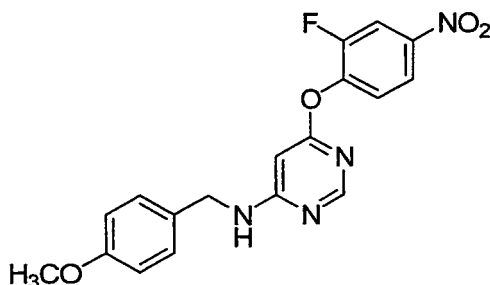
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de N¹-(4-(N,N-di-*tert*-butilcarbonil 6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida (20 mg, 0,032 mmol) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto D del Ejemplo 9 dando el compuesto del epígrafe (13 mg, 98%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, *J* = 11,0 Hz), 7,61 (dd, 2H, *J* = 9,2,4,9 Hz), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,47 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 400,09 (M + H)⁺.

Ejemplo 11

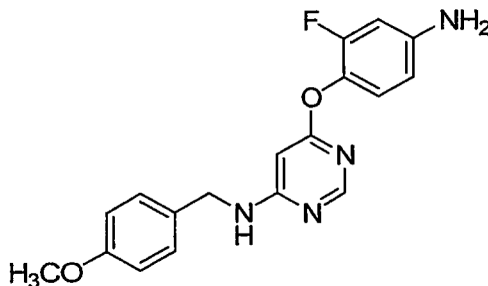


1-(4-(6-(4-Metoxibencilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea**A) N-(4-Metoxibencil)-6-cloropirimidin-4-amina**

5 Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (Aldrich, 3,6 g, 24,2 mmol), 4-metoxibencilamina (2,7 g, 19,7 mmol), DIPEA (5 ml, 28,8 mmol), y n-BuOH se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con H₂O (150 ml) y EtOAc (175 ml). La fase de EtOAc se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró dando el compuesto del epígrafe (4,5 g) que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 8,13 (s ancho, 1H), 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,56 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

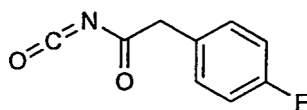
**B) N-(4-Metoxibencil)-6-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidin-4-amina**

15 Una mezcla de N-(4-metoxibencil)-6-cloropirimidin-4-amina (2,3 g, 9,2 mmol), 2-fluoro-4-Nitrofenol (1,45 g, 9,2 mmol), DIPEA (15 ml) y éter 2-metoxietílico (75 ml) se calentó a 160 °C en un frasco de presión herméticamente cerrado durante 50 h. La mezcla se enfrió, se vertió sobre hielo picado (200 g), se trató con EtOAc (200 ml). Después de agitar vigorosamente durante 10 minutos, el material insoluble se separó por filtración. La fase de EtOAc se lavó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (100 ml), salmuera (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El sólido gomoso obtenido se trituró con éter isopropílico dando el compuesto del epígrafe (1,75 g, 76%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,32 (dd, 1H, J = 10,2,2,0 Hz), 8,15 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 8,05 (s ancho, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,14 (s ancho, 1H), 4,48 (s ancho, 2H), 3,74 (s, 3H).

**C) N-(4-Metoxibencil)-6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-amina**

25 Una solución de N-(4-metoxibencil)-6-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)pirimidin-4-amina (150 mg, 0,41 mmol) en 1:1 MeOH / THF (20 ml) se trató con cloruro amónico (0,22 g, 4,1 mmol) y polvo de cinc (<20 micrómetros, 0,27 g, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió una porción adicional de polvo de cinc (150 mg) a la mezcla y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se calentó a 70 °C durante 20 min. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos inorgánicos, se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (145 mg, 99%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,10 (s ancho, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 7,21 (d, 2H, J = 8,6 Hz),

6,88 (d, 3H, $J = 8,6$ Hz), 6,44 (dd, 1H, $J = 12,7, 2,0$ Hz), 6,36 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 5,79 (s, 1H), 4,41 (s ancho, 2H), 3,73 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 341,18 (M + H)⁺.



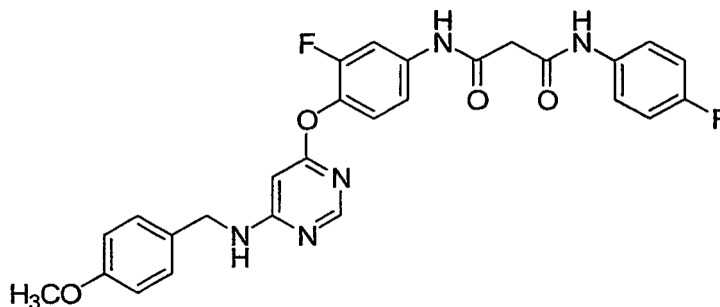
D) Isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo

- 5 Se añadió cianuro de plata (0,912 g, 6,08 mmol, 1,05 eq) a una solución de cloruro de 4-fluorofenilacetilo (Lancaster, 0,794 ml, 5,79 mmol, 1,0 eq) en tolueno (16 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se protegió de la luz y se calentó hasta reflujo. Después de 60 minutos, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró (Acrodisc, PTFE 0,2 μ M) dando una solución 0,36 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno, que se usó sin purificación posterior.

10 E) 1-(4-(6-(4-Metoxibencilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

- Una solución de *N*-(4-metoxibencil)-6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-amina (88 mg, 0,26 mmol) en THF (2 ml) se trató con isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo 0,36 M en tolueno (0,72 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y el sólido obtenido se trituró con éter isopropílico dando el compuesto del epígrafe (125 mg, 93%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s ancho, 0,5 H), 7,66 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz), 7,36-7,15 (m, 9,5 H), 6,88 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 5,91 (s, 1H), 4,42 (s ancho, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 520,14 (M + H)⁺.

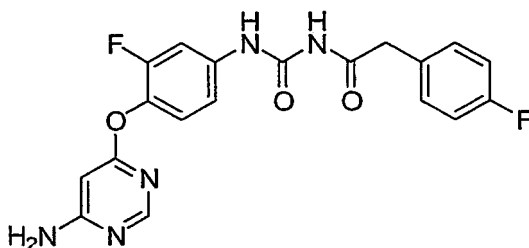
Ejemplo 12



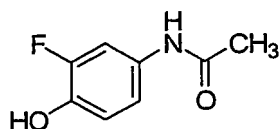
N¹-(4-(6-(4-Metoxibencilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida

- 20 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de *N*-(4-metoxibencil)-6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-amina (Compuesto C del Ejemplo 11, 200 mg, 0,59 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 128 mg, 0,65 mmol), TBTU (228 mg, 0,71 mmol) y DIPEA (123 μ l, 0,71 mmol) en DMF usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto C del Ejemplo 1. El producto bruto se purificó por trituración con éter isopropílico dando el compuesto del epígrafe (250 mg, 82%) como un sólido blanquecino.
- 25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,43 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J = 9,1, 5,0$ Hz), 7,62 (dd, 2H, $J = 8,8, 5,0$ Hz), 7,31-7,21 (m, 4H), 7,15 (dd, 2H, $J = 8,8, 8,8$ Hz), 6,88 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,42 (s ancho, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 520,14 (M + H)⁺.

Ejemplo 13

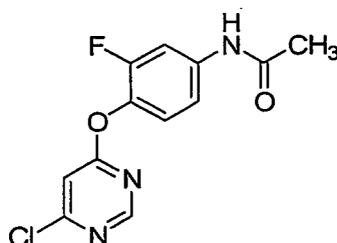


30 1-(4-(6-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



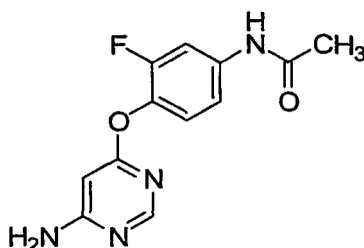
A) N-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)acetamida

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2-fluoro-4-Mitrofenol disponible de forma comercial de acuerdo con el procedimiento de Burckhalter, J. H. et al. (J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1363). Se disolvieron nitrofenol (5,73 g, 36,5 mmol) y anhídrido acético (3,72 g, 36,5 mmol) en ácido acético (20 ml) y se añadió entonces PtO₂ (150 mg). La mezcla de reacción se removió bajo atmósfera de H₂ (3,44 x 10⁵ Pa) a TA durante 24 h. El precipitado que se formó se recogió por filtración a vacío y el papel de filtro se lavó con ácido acético (25 ml). El filtrado y las aguas de lavado reunidos se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe (2,0 g). El sólido que quedó en el papel de filtro se trató con MeOH para disolver el producto y se separó el Pt₂O por filtración. El filtrado se concentró a vacío y el sólido obtenido se trituró con EtOAc/hexanos 1:1 (200 ml) dando una segunda tanda del compuesto del epígrafe (1,8 g, 62% total). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, J = 13,6,2,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 9,3, 9,3 Hz), 1,98 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 170,23 (M + H)⁺.



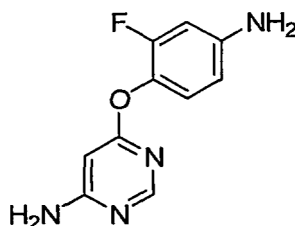
B) N-(4-(6-Cloropirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (1,50 g, 10,0 mmol), N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (1,70 g, 10,0 mmol), K₂CO₃ (1,8 g, 13,0 mmol) y DMF (15 ml) se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró hasta la mitad de su volumen original y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se trató con H₂O (100 ml) para precipitar el producto que se recogió por filtración a vacío. El producto se lavó con H₂O y se secó a vacío en el embudo durante la noche dando el compuesto del epígrafe (2,0 g, 71%) como un sólido gris. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 12,6,2,0 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 282,10 (M + H)⁺.



C) N-(4-(6-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida

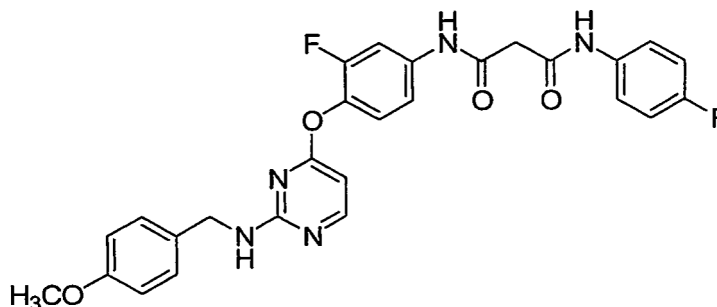
Una mezcla de N-(4-(6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida (1,0 g, 3,5 mmol) y NH₃ aproximadamente 7 M en MeOH (5 ml) se calentó a 100 °C en un frasco de presión herméticamente cerrado durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando primero 50% de EtOAc en hexanos y luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyentes dio el compuesto del epígrafe (175 mg, 20%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 13,2, 2,2 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 8,8, 8,8 Hz), 6,89 (s ancho, 2H), 2,05 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 263,15 (M + H)⁺.

**D) 6-(4-Amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-amina**

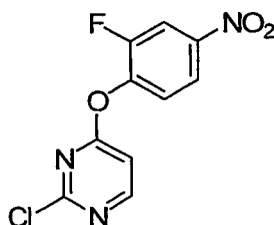
Una mezcla de *N*-(4-(6-aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida (175 mg, 0,67 mmol), HCl 1 M (6 ml) y MeOH (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se basificó (pH 8) con solución acuosa de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe (140 mg, 96%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H, *J* = 9,0, 9,0 Hz), 6,80 (s ancho, 2H), 6,43 (dd, 1H, *J* = 12,7,2,8 Hz), 6,35 (dd, 1H, *J* = 8,8,2,2 Hz), 5,67 (s, 1H), 5,34 (s ancho, 2H).

E) 1-(4-(6-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-4-amina (92 mg, 0,42 mmol) y 0,36 M isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 1,3 ml, 0,45 mmol) en THF como se ha descrito antes para el Ejemplo 11. El producto bruto se purificó por trituración usando EtOH / H₂O 1:1 seguido por EtOH absoluto. El producto se secó a vacío dando el compuesto del epígrafe (100 mg, 60%). Se obtuvo una segunda tanda del producto ligeramente menos puro (45 mg, 27%) extrayendo los filtrados reunidos y lavando con EtOAc. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, *J* = 12,6,2,1 Hz), 7,33 (dd, 2H, *J* = 8,1, 6,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,89 (s ancho, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,71 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 400,09 (M + H)⁺.

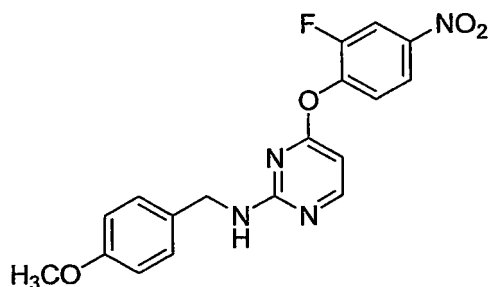
Ejemplo 14

N¹-(4-(2-(4-Metoxibencilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida

**A) 2-Cloro-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)pirimidina**

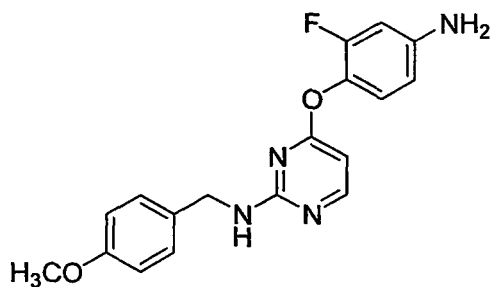
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (Aldrich, 0,74 g, 5,0 mmol), 2-fluoro-4-Nitrofenol (Avacado, 0,79 g, 5,0 mmol), K₂CO₃ (0,76 g, 5,5 mmol), y DMF (50 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando una mezcla de los regioisómeros de 2-fenoxi- y 4-fenoxipirimidina como un sólido amarillo. Los regioisómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida usando 10-40 % de EtOAc en hexanos como eluyente dando el compuesto del epígrafe (0,71 g, 53%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,76 (dd, 1H, *J* = 6,0,1,6 Hz), 8,43 (dt, 1H, *J* = 9,8, 2,2 Hz), 8,23 (dd, 1H, *J* = 8,8,1,6 Hz), 7,80 (dt, 1H, *J* = 9,8,

2,2 Hz), 7,48 (dd, 1H, $J = 6,0, 2,2$ Hz).



B) *N*-(4-Metoxibencil)-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)pirimidin-2-amina

Una mezcla de 2-cloro-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)pirimidina (0,66 g, 2,44 mmol), 4-metoxibencilamina (0,34 g, 3,45 mmol), K_2CO_3 (0,37 g, 2,66 mmol) y DMF (15 ml) se calentó a 100 °C durante 1h. La mezcla se enfrió, se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó dos veces, cada una con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron dando el producto bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 usando 1-3 % de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente dio el compuesto del epígrafe (275 mg, 29%) como un sólido amarillo pálido. RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 8,40-8,21 (m, 2H), 8,16 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,7$ Hz), 7,98 (s ancho, 0,5H), 7,73-7,55 (m, 1,5 H), 7,16 (s ancho, 1H), 6,85-6,71 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 4,43 (s ancho, 1H), 3,95 (s ancho, 1H), 3,69 (s, 3H).



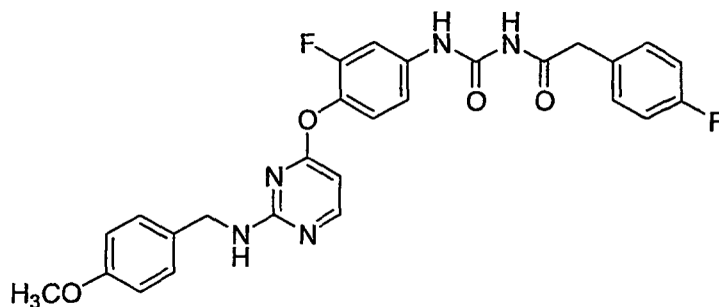
C) *N*-(4-Metoxibencil)-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-2-amina

El compuesto del epígrafe se obtuvo mediante la reducción de *N*-(4-metoxibencil)-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)pirimidin-2-amina (270 mg, 0,73 mmol) con polvo de cinc (475 mg, 7,3 mmol) y NH_4Cl (3387 mg, 7,3 mmol) en THF / MeOH 1:1 (20 ml) usando un procedimiento similar al descrito para el Compuesto C del Ejemplo 11. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 usando 1-3 % de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente dio el compuesto del epígrafe (235 mg, 95%) como una película marrón. RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,65 (s ancho, 0,5 H), 7,49 (s ancho, 0,5H), 7,08 (s ancho, 1H), 6,83 (s ancho, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,69 (s ancho, 2H), 6,39 (s ancho, 0,5H), 6,31 (s ancho, 0,5H), 6,01 (m, 1H), 5,26 (s ancho, 2H), 4,24 (s ancho, 1H), 3,95 (s ancho, 1H), 3,61 (s, 3H); EM (IEP $^+$) m/z 341,16 ($M + H$) $^+$.

D) *N*¹-(4-(2-(4-Metoxibencilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo a partir de *N*-(4-metoxibencil)-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-2-amina (34 mg, 0,10 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 22 mg, 0,11 mmol), TBTU (39 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (23 ml, 0,17 mmol) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto C del Ejemplo 1. El producto bruto se trituroó con éter isopropílico / EtOAc 3:1 dando el compuesto del epígrafe (35 mg, 61%) como un sólido blanquecino. RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 10,47 (s ancho, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,15 (dd, 2H, $J = 8,8, 8,8$ Hz), 6,81-6,73 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,32 (s ancho, 1H), 3,96 (s ancho, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,48 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 520,14 ($M + H$) $^+$.

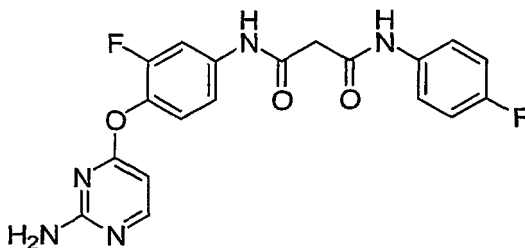
Ejemplo 15



1-(4-(2-(4-Metoxibencilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Una solución de *N*-(4-metoxibencil)-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)pirimidin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 14, 34 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) se trató con isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo 0,36 M en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,31 ml, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y el sólido obtenido se trituro primero con éter isopropílico / EtOAc 3:1 y luego con CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (32 mg, 62%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz), 7,61 (dd, 3H, *J* = 9,1, 5,0 Hz), 7,29 (s, 2H), 7,31-7,21 (m, 3H), 6,81 (s, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 520,14 (*M* + H)⁺.

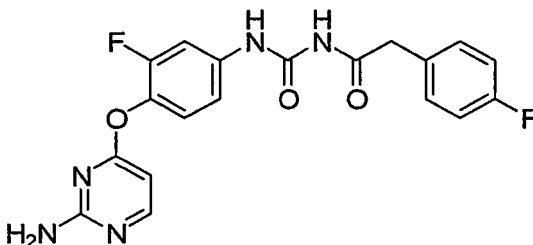
Ejemplo 16



***N*¹-(4-(2-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*²-(4-fluorofenil)malonamida**

Una mezcla de *N*¹-(4-(2-(4-metoxibencilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*²-(4-fluorofenil)malonamida (Ejemplo 14, 25 mg, 0,048 mmol), anisol (52 mg, 0,48 mmol) en TFA (1 ml) se calentó a 85°C durante 6 h. El TFA se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando EtOAc y luego 1-2 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyentes dio el compuesto del epígrafe (12 mg, 63%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 12,6, 2,0 Hz), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,23 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,16 (t, 2H, *J* = 9,1 Hz), 6,91 (s, 2H), 3,73 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 400,11 (*M* + H)⁺.

Ejemplo 17

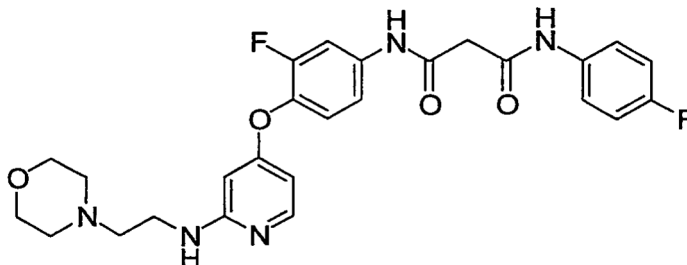


1-(4-(2-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

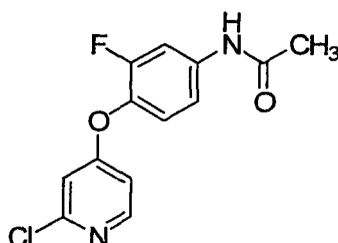
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1-(4-(2-(4-metoxibencilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (Ejemplo 15, 20 mg, 0,039 mmol) usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 16. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando EtOAc y luego 1-2 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyentes dio el compuesto del epígrafe (10 mg, 62%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 10,52

(s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J = 12,1, 2,0$ Hz), 7,36-7,30 (m, 6H), 7,16 (dd, 2H, $J = 8,8, 8,8$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 3,73 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 400,09 (M + H)⁺.

Ejemplo 18

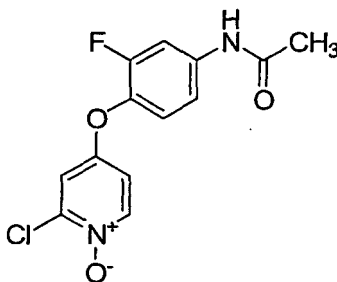


5 **N¹-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida, sal clorhidrato**



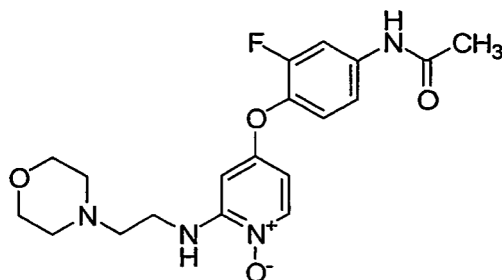
A) N-(4-(2-Chloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida

10 Una mezcla de N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (Compuesto A del Ejemplo 13, 1,33 g, 7,87 mmol), 2-cloro-4-Nitropiridina (Aldrich, 1,24 g, 7,87 mmol), K₂O₃ (1,6 g, 11,8 mmol) y DMF (25 ml) se calentó a 100°C durante 9 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida usando 30-80 % de EtOAc en hexanos como eluyente dio el compuesto del epígrafe (1,6 g, 73%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,89-7,64 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,19 (m, 2H), 2,06 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 281,16 (M + H)⁺.



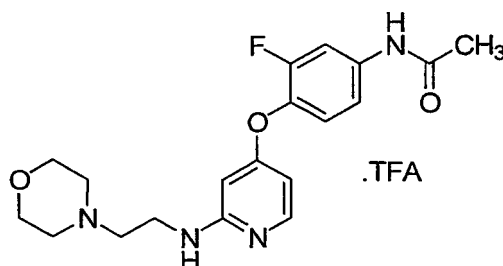
B) N-4-(2-Chloropiridin-4-iloxi-1-óxido)-3-fluorofenil)acetamida

15 Una mezcla de N-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida (0,98 g, 3,5 mmol), ácido m-cloroperoxibenzoico (> 90 %, 1,3 g, 7,6 mmol) y CHCl₃ (50 ml) se agitó a TA durante 60 h. La mezcla se concentró y el residuo se trituroó con Et₂O (2 x 100 ml) dando el compuesto del epígrafe (0,89 g, 87%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 7,1, 3,3$ Hz), 2,06 (s, 3H); EM (IEP⁻) m/z 295,04 (M-H).



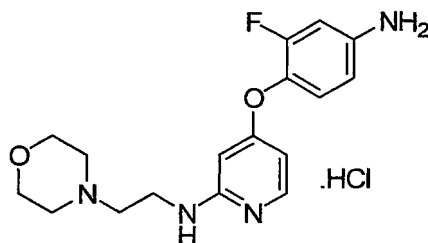
C) *N*-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi-1-óxido)fenil)acetamida

Una mezcla de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi-1-óxido)-3-fluorofenil)acetamida (205 mg, 0,62 mmol), 4-(2-aminoetil)morfolina (Aldrich, 169 mg, 1,30 mmol) y EtOH absoluto se calentó a reflujo 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se trató con H₂O (3 ml) y se aplicó a un cartucho de 10 g Varian C-18. El cartucho eluyó primero con H₂O y luego con 30 % de MeOH en H₂O. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon, se concentraron hasta un volumen de 5 ml y se extrajeron tres veces con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron dando el compuesto del epígrafe (100 mg, 40%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 13,2, 2,2 Hz), 7,31 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,2 Hz), 7,24 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,41 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H, *J* = 5,5, 2,2 Hz), 5,81 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,38 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz), 2,34 (m, 4H), 2,06 (s, 3H); EM (IEP⁺) *m/z* 405,22 (M + H)⁺.



D) *N*-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi-1-óxido)fenil)acetamida, sal del ácido trifluoroacético

Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi-1-óxido)fenil)acetamida (100 mg, 0,26 mmol), y polímero de trifenilfosfina soportado (1,4-2,0 mmol/g) en poliestireno (500 mg) y DMF (2 ml) se agitó a 135 °C durante 15 h. La mezcla se filtró para eliminar la resina y la resina se lavó con DMF y EtOAc. El filtrado y las aguas de lavado se reunieron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Shimadzu S5 VP-ODS 20 x 100 mm) dando el compuesto del epígrafe (45 mg, 46%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 7,84 (dd, 1H, *J* = 13,2, 2,0 Hz), 7,39-7,31 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,83 (s ancho, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,08 (s, 3H); EM (EP⁺) *m/z* 375,12 (M + H)⁺.

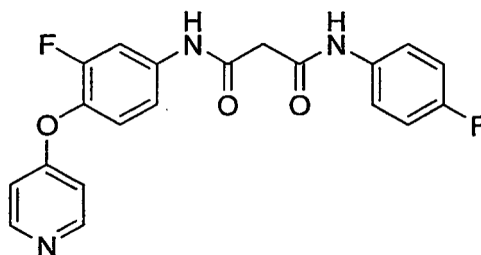
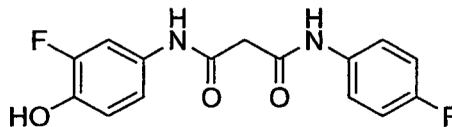


E) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina, sal clorhidrato

Una mezcla de trifluoroacetato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi-1-óxido)fenil)acetamida (40 mg), MeOH (1 ml) y HCl 6 M (0,2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se liofilizó dando el compuesto del epígrafe (30 mg, 76%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,12 (s ancho, 1H), 8,85 (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,08 (dd, 1H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 6,65-6,63 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 6,31 (s ancho, 1H), 3,85 (m, 6H), 3,33 (m, 6H); EM (IEP⁺) *m/z* 373,14 (M-H).

F) *N*¹-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de una mezcla de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina, sal clorhidrato (15 mg, 0,043 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 10 mg, 0,052 mmol), TBTU (17 mg, 0,052 mmol), DIPEA (30 µl) y DMF (1 ml) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto C del Ejemplo 1. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Shimadzu S5 VP-ODS 20 x 100 mm). El producto obtenido a partir de purificación por HPLC se trató con HCl 1 M y se liofilizó dando el compuesto del epígrafe (10 mg, 40%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,90 (s ancho, 1H), 7,90 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,24 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,08-7,03 (m, 3H), 6,39 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 6,11 (s, 1H), 3,80-3,81 (m, 4H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,47 (s ancho, 2H), 3,20 (s ancho, 4H); EM (IEP⁺) *m/z* 512,12 (M+ H)⁺.

Ejemplo 19***N*¹-(3-Fluoro-4-(piridin-4-iloxi)fenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida****A) *N*¹-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida**

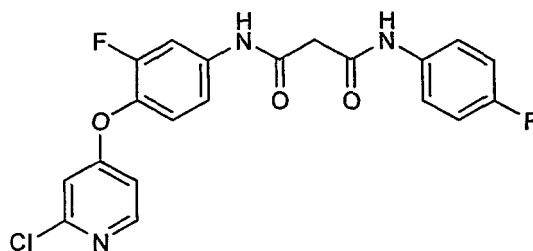
A una solución de 2-fluoro-4-Nitrofenol (Avacado, 1,00 g, 6,37 mmol) en 4 ml de tetrahidrofurano y 6 ml de metanol a 0 °C se añadió polvo de cinc (2,08 g, 31,8 mmol, <10 micrómetros) seguido por cloruro amónico (1,70 g, 31,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla heterogénea se filtró a través de una almohadilla fina de Celite[®] con metanol y el filtrado se concentró a vacío dando 4-amino-2-fluorofenol como un sólido marrón que se usó sin purificación posterior (656 mg, 81%).

Se disolvió ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 197 mg, 1,00 mmol) en dimetilformamida (4 ml). Se añadió trietilamina (140 µl, 1,00 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 4-amino-2-fluorofenol (Etapa A del Ejemplo 19, 127 mg, 1,00 mmol) seguido por hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP, 442 mg, 1,00 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el cloruro de metileno y se añadió agua para precipitar el producto. La filtración y trituración con agua dieron el compuesto del epígrafe (211 mg, 69%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,61-7,57 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H, *J* = 13, 2,5 Hz), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,88 (t, 1H, *J* = 9,4 Hz), 3,51 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 307,44 (M+ H)⁺.

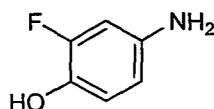
B) *N*¹-(3-Fluoro-4-(piridin-4-iloxi)fenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida.

Se colocaron *N*¹-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida (31 mg, 0,10 mmol), acetato de cobre(II) (27 mg, 0,15 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (25 mg, 0,20 mmol) y piridina (16 µl, 0,20 mmol) en un tubo de presión en este orden. El tubo se cargó con cloruro de metileno (0,5 ml) y se selló. La reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice usando 5% de metanol / acetato de etilo. Después de concentrar, el producto bruto se purificó por HPLC prep. La fracción apropiada se concentró para eliminar el metanol y la solución acuosa resultante se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (5 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto se trató con HCl 4N en dioxano y se concentró. La liofilización con agua dio el compuesto del epígrafe (8 mg, 21%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,31 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 12,7,2,4 Hz), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,15 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,97 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,85 (dd, 2H, *J* = 5,1, 1,2 Hz), 3,46 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 384,21 (M+ H)⁺.

Ejemplo 20

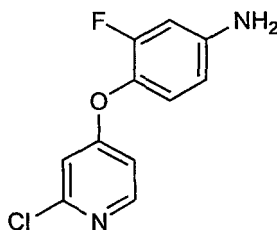


N¹-(4-(2-Chloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida



A) 2-Fluoro-4-aminofenol

- 5 Una mezcla de óxido de platino (0,010 g) y 2-fluoro-4-Nitrofenol (Aldrich, 1,24 g, 7,78 mmol, 1,0 eq) en MeOH (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 3,44 x 10⁵ Pa a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (1,00 g, 100%), como un sólido que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 6,46-6,47 (m, 1H), 6,33-6,46 (m, 1H), 6,19-6,21 (m, 1H), 4,79 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 128 (M + H)⁺.



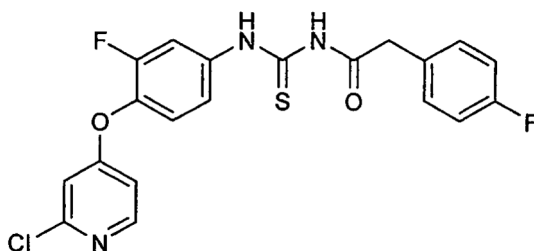
B) 4-(2-Chloropiridin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina

- 15 Se añadió hidruro sódico (60%, 0,104 g, 2,60 mmol, 1,1 eq) a una solución de 2-fluoro-4-aminofenol (0,30 g, 2,36 mmol, 1,0 eq) en DMF (6,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2-cloro-4-Nitropiridina (Aldrich, 0,374 g, 2,36 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con solución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa al 10% de LiCl (3 x 70 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,430 g, 76%) que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,27 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,90-7,04 (m, 3H), 6,42-6,54 (m, 2H), 5,54 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 239 (M + H)⁺; EMAR (ESI⁺) calculado: 239,0387, encontrado: 239,0391.

C) N¹-(4-(2-Chloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida

- 25 Se añadió diisopropiletilamina (0,091 ml, 0,525 mmol, 2,5 eq) a una solución de 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (0,050 g, 0,21 mmol, 1,0 eq), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 0,041 g, 0,21 mmol, 1,0 eq) y PyBroP (0,117 g, 0,252 mmol, 1,2 eq) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaCl, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck, 40-63 μM, 230-240 mallas, eluyendo con acetato de etilo / hexano 3/1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,056 g, 64%) como un sólido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,36-8,38 (m, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,04-7,26 (m, 4H), 3,56 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 418 (M + H)⁺; EMAR (ESI⁺) calculado: 418,0770, encontrado: 418,0767.

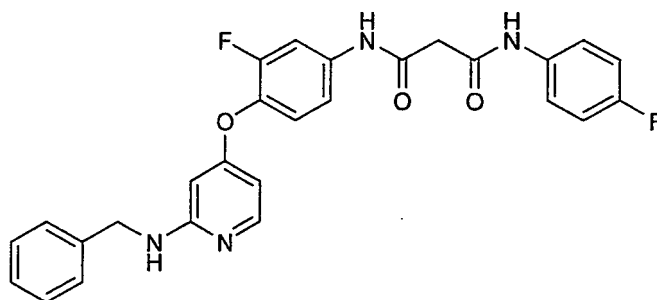
Ejemplo 21



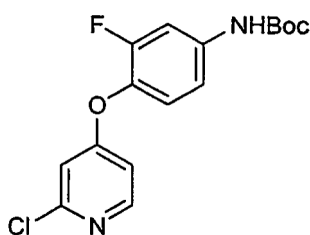
1-(4-(2-Cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiourea

Se añadió cloruro de 4-fluorofenilacetilo (Aldrich, 0,072 ml, 0,525 mmol, 2,5 eq) a una solución de tiocianato sódico (0,056 g, 0,695 mmol, 3,3 eq) en acetato de etilo (2,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h proporcionando una solución de isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)etanoilo (0,263 M). Una solución de 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (0,050 g, 0,21 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se añadió gota a gota a la solución de isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)etanoilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck, 40-63 μM, 230-240 mallas, eluyendo con hexano/ acetato de etilo 3/1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,058 g, 64%) como un sólido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,02-8,33 (m, 1H), 6,99-7,52 (m, 8H), 3,84 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 434 (M+ H)⁺; EMAR (ESI⁺) calculado: 434,0542, encontrado: 434,0547.

Ejemplo 22

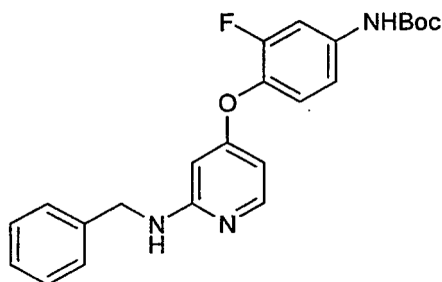


N¹-(4-(2-(Bencilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida



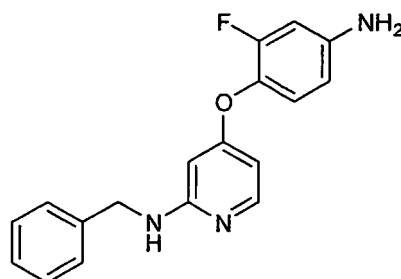
A) 4-(2-Cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de terc-butilo

Se añadió dicarbonato de *terc*-butilo (0,920 g, 4,22 mmol, 4,5 eq) a una solución de 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (Compuesto B del Ejemplo 20, 0,224 g, 0,939 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,391 ml, 3,00 mmol, 3,0 eq) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1N. La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 70 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaOH 1N (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck, 40-63 μM, 230-240 mallas, eluyendo con hexano/ acetato de etilo 4:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,270 g, 85%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,35-8,36 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); EM (IEP⁺) m/z 339 (M+ H)⁺; EMAR (ESI⁺) calculado: 339,0912, encontrado: 339,0915.



B) 4-(2-(Bencilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,295 mmol, 1,0 eq) a una solución desgasificada de dppf, PdCl₂ (Matrix Scientific, 0,011 g, 0,0148 mmol, 0,05 eq), dppf (0,012 g, 0,022 mmol, 0,075 eq), y NaOt-Bu (0,040 g, 0,414 mmol, 1,4 eq) en tolueno a temperatura ambiente. Se añadió bencilamina (0,045 ml, 0,414 mmol, 1,4 eq) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1N y la solución se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaOH 1 N (70 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck, 40-63 µm, 230-240 mallas, eluyendo con hexano / acetato de etilo 2:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,020 g, 17%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,80-7,90 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 3H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,59 (m ancho, 1H), 6,10-6,20 (m, 1H), 5,75 (m ancho, 1H), 5,30-5,40 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 1,46 (s, 9H); EM (IEP⁺) m/z 410 (M+ H)⁺; EMAR (ESI⁺) calculado: 410,1880, encontrado: 410,1884.



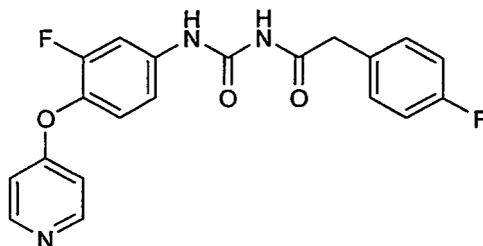
C) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-N-bencilpiridin-2-amina, sal clorhidrato

Se añadió HCl anhidro en dioxano (4N, 2,00 ml, 8,00 mmol, 165 eq) a 4-(2-(bencilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (0,020 g, 0,0489 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,017 g, 100%) como un sólido que se usó sin purificación posterior. EM (IEP⁺) m/z 310 (M+ H)⁺; EMAR (ESI⁺) calculado: 310,1356, encontrado: 310,1364.

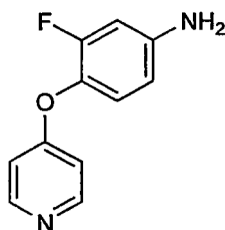
D) N¹-(4-(2-(Bencilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N²-(4-fluorofenil) malonamida

Se añadió diisopropiletilamina (0,014 ml, 0,081 mmol, 3,5 eq) a una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-bencilpiridin-2-amina, sal clorhidrato (0,008 g, 0,023 mmol, 1,0 eq), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 0,005 g, 0,023 mmol, 1,0 eq) y PyBroP (0,013 g, 0,028 mmol, 1,2 eq) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía HPLC de fase inversa (YMC-ODS-A, C-18, S10, 30x500 mm, eluyendo con MeOH acuoso al 20-90% con TFA al 0,1%, 30 min. de gradiente). Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío, se neutralizaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,0025 g, 45%) como un sólido. EM (IEP⁺) m/z 489 (M + H)⁺; EM Relación de Isótopos (FIRMS) (IEP⁺) calculado: 489,1738, encontrado: 489,1743.

Ejemplo 23



1-(3-Fluoro-4-(piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



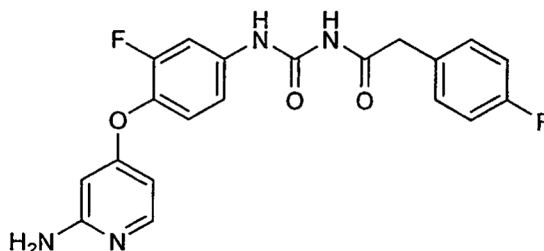
A) 3-Fluoro-4-(piridin-4-iloxi)bencenamina

- 5 Se añadió hidruro potásico (30%, 0,520 g, 3,90 mmol, 3,0 eq) a una solución de 2-fluoro-4-aminofenol (Compuesto A del Ejemplo 20, 0,254 g, 2,00 mmol, 1,5 eq) en DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió 4-cloro-piridina (Aldrich, 0,200 g, 1,30 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con NaOH 1N y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaOH 1N acuoso (2 x 30 ml) seguido por LiCl acuoso al 10% (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,44-8,46 (m, 2H), 6,89-7,03 (m, 1H), 6,87-6,88 (m, 2H), 6,44-6,56 (m, 2H), 5,51 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 205 (M+ H)⁺; EMAR (IEP⁺) calculado: 205,0777, encontrado: 205,0775.

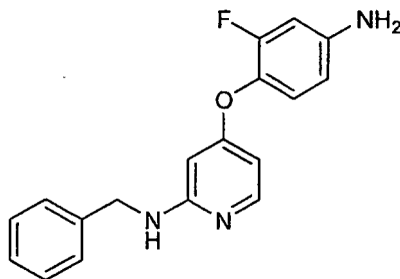
B) 1-(3-Fluoro-4-(piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

- 15 Se añadió cianuro de plata (0,912 g, 6,08 mmol, 1,05 eq) a una solución de cloruro de 4-fluorofenilacetilo (Aldrich, 0,794 ml, 5,79 mmol, 1,0 eq) en tolueno (16 ml) a temperatura ambiente protegida de la luz. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 60 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró (Acrodisc, PTFE 0,2μm) y la solución resultante de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (0,36 M, 0,75 ml, 0,27 mmol, 1,1 eq) se añadió a una solución de 3-fluoro-4-(piridin-4-iloxi)bencenamina (0,050 g, 0,245 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con solución acuosa saturada de NaCl y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck, 40-63 μm, 230-240 mallas, eluyendo con MeOH al 0-5% en CHCl₃) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,043 g, 46%) como un sólido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,77-7,80 (m, 1H), 6,92-7,48 (m, 8H), 3,75 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 384 (M+ H)⁺; EMAR (IEP⁺) calculado: 384,1160, encontrado: 384,1147.

Ejemplo 24

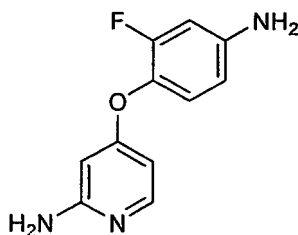


1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



A) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-N-bencilpiridin-2-amina

Se añadió bencilamina (9,1 ml, 83,8 mmol, 20 eq) a 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (Compuesto B del Ejemplo 20, 1,0 g, 4,19 mmol, 1,0 eq), cobre el polvo (0,266 g, 4,19 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (0,578 g, 4,19 mmol, 1,0 eq) en un tubo herméticamente cerrado y la mezcla de reacción se calentó hasta 160 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con solución acuosa saturada de NaCl. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (YMC C-18 ODS-A S10 50 x 500 mm, eluyendo con MeOH acuoso al 10-90% con TFA al 0,1%, gradiente de 30 minutos) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. El concentrado se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,675 g, 52%) como un sólido. RMN de 1H (CD_3OD) δ 7,78-7,80 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 5H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,52-6,55 (m, 2H), 6,18-6,20 (m, 1H), 5,87-5,88 (m, 1H), 4,40 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 310 (M + H)⁺; EMAR (IEP⁺) calculado: 310,1356, encontrado: 310,1360.



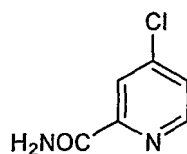
B) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina

Se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (10%, 0,050 g) a una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-N-bencilpiridin-2-amina (0,245 g, 0,790 mmol, 1,0 eq) en HCO_2H al 5%-MeOH (10 ml) bajo una capa de nitrógeno (de un globo) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se filtró a través de Celite[®] y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (YMC ODS-A S10 30 x 500 mm., MeOH acuoso al 10-90% con TFA al 0,1%, gradiente de 30 minutos) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. El concentrado se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,045 g, 26%) como un sólido. RMN de 1H (CD_3OD) δ 7,62-7,63 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,3 8-6,47 (m, 2H), 6,09-6,11 (m, 1H), 5,83-5,84 (m, 1H); EM (IEP⁺) m/z 220 (M + H)⁺; EMAR (IEP⁺) calculado: 220,0886, encontrado: 220,0877.

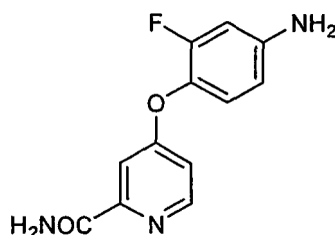
C) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Se añadió isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,362 M, 0,351 ml, 0,127 mmol, 1,3 eq) a una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (0,022 g, 0,100 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 13 h a temperatura ambiente y luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck gel 40-63 μ M, 230-240 mallas, acetato de etilo/hexano 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,025 g, 64%) como un sólido. RMN de 1H (CD_3OD) δ 7,62-7,67 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,12-6,14 (m, 1H), 5,86-5,87 (m, 1H), 3,61 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 399 (M + H)⁺; EMAR (IEP⁺) calculado: 399,1269, encontrado: 399,1269.

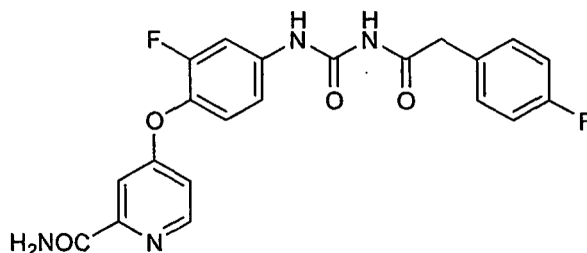
De forma alternativa, el **Ejemplo 24** se preparó de la siguiente forma:

**A') 4-Cloropicolinamida**

Se calentaron a 80°C durante 24 horas una mezcla heterogénea de ácido 4-cloropicolínico (TCI America, 5,4 g, 34,2 mmol, 1,0 eq) y cloruro de tionilo (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se trató con una solución de amoníaco en MeOH (7N, 45 ml) en un baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se retiró el baño de hielo y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por recristalización en EtOAc proporcionando el producto (5,14 g, 96%) como un sólido. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,61-8,63 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,03-8,04 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 157 (M + H) $^+$.

**B') 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)picolinamida**

Una solución de 4-amino-2-fluorofenol (Compuesto A del Ejemplo 20, 0,81 g, 6,4 mmol, 1,0 eq) en DMF (6,5 ml) se trató con *tert*-butoxido potásico (0,79 g, 7,1 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1h. Se añadió 4-cloropicolinamida (1,0 g, 6,4 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 8 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se inactivó con agua. La solución heterogénea resultante se filtró y el material sólido se lavó con agua. El sólido se trituroó con una pequeña cantidad de MeOH seguido por Et $_2$ O. El sólido se filtró y se secó a vacío proporcionando el producto (1,3 g, 82%) como un sólido. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,49-8,50 (m, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,44-6,47 (m, 2H), 5,53 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 248 (M + H) $^+$.

**C') 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea**

Se añadió una solución de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,29 M en tolueno, 54,9 ml, 15,9 mmol, 2,1 eq) a 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)picolinamida (1,86 g, 7,53 mmol, 1,0 eq) en DCM/DMF 10/3 (65 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se volvió a disolver en CHCl $_3$. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, la fracción orgánica se separó, se secó (Na $_2$ SO $_4$), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano/EtOAc 1/3, luego para eluir el producto MeOH al 5% en CHCl $_3$) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío proporcionando el producto (2,2 g, 69%) como un sólido. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 5,60 Hz), 8,16-8,19 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 5H), 7,16-7,23 (m, 3H), 3,76 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 427 (M + H) $^+$. EMAR (ESI $^+$) calculado: 427,1218, encontrado: 427,1214.

D') 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

Se añadió bis-(trifluoroacetoxi)-yodobenceno (Aldrich, 3,09 g, 7,20 mmol, 1,4 eq) a una solución de 1-(4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (2,19 g, 5,14 mmol, 1,0 eq), agua (0,241 ml, 13,4

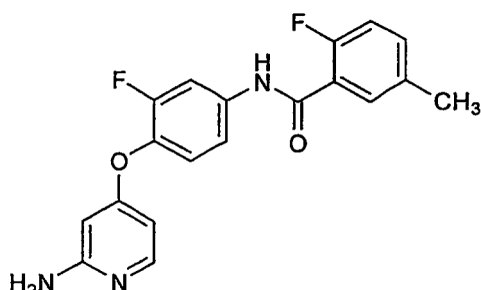
mmol, 2,6 eq) y piridina (1,62 ml, 20 mmol, 3,9 eq) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y la solución acuosa se extrajo con Et₂O, se descartó la fase orgánica. La fase acuosa se neutralizó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con LiCl acuoso al 10%, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-5% en CHCl₃) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en THF (50 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con HCl anhidro (4N, 10 ml, 40 mmol, 7,8 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h dando lugar a una solución heterogénea. La solución se filtró y el sólido se lavó con Et₂O y se secó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (1,38 g, 63%) como un sólido. RMN de ¹H (DMSO-d₆)

δ 11,09 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 3H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,16-6,17 (m, 1H), 3,77 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 399 (M + H)⁺. EMAR (ESI⁺) calculado: 399,1269; encontrado: 399,1258.

Análisis elemental para C₂₀H₁₆N₄O₃F₂ 1,0 HCl. 0,22 H₂O

Calculado: C; 54,75, H; 4,01, N; 12,77, Cl; 8,08. Encontrado: C; 54,75, H; 4,35, N; 4,35, Cl; 8,06.

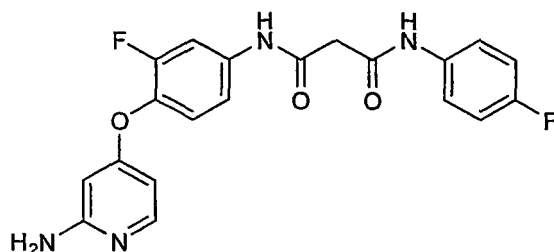
Ejemplo 25



N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-fluoro-5-metilbenzamida

Se añadió diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,200 mmol, 2,0 eq) a una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 0,022 g, 0,100 mmol, 1,0 eq), ácido 2-fluoro-5-metilbenzoico (Aldrich, 0,015 g, 0,100 mmol, 1,0 eq), EDCI (0,021 g, 0,11 mmol, 1,1 eq) y HOBt (0,014 g, 0,100 mmol, 1,0 eq) en DMF (0,700 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CHCl₃ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (YMC ODS-A S10 30 x 500 mm, MeOH acuoso al 30-90% TFA al 0,1%, gradiente de 30 minutos) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. El concentrado se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,014 g, 40%) como un sólido. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,67-7,80 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,03-7,14 (m, 2H), 6,14-6,16 (m, 1H), 5,89-5,90 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 356 (M + H)⁺; EMAR (IEP⁺) calculado: 356,1211, encontrado: 356,1203.

Ejemplo 26

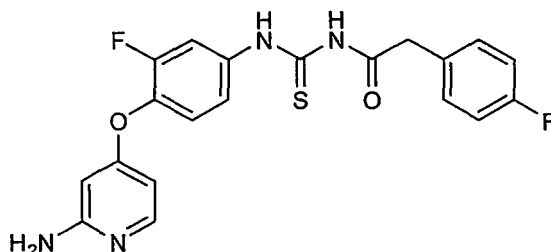


N¹-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-(4-fluorofenil)malonamida

Se añadió diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,604 mmol, 3,3 eq) a una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 0,040 g, 0,183 mmol, 1,0 eq), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 0,054 g, 0,274 mmol, 1,5 eq) y PyBroP (0,139 g, 0,298 mmol, 1,6 eq) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y la solución se extrajo con CHCl₃ (3 x 10 ml). Los extractos

orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck 40–63 μM , 230–240 mallas, eluyendo con de MeOH al 0–6% en CHCl_3) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,056 g, 77%) como un sólido. RMN de ^1H (CD_3OD δ 7,67–7,68 (m, 2H), 7,48–7,52 (m, 2H), 7,13–7,25 (m, 1H), 7,10–7,12 (m, 1H), 6,94–6,99 (m, 2H), 6,16–6,17 (m, 1H), 5,88–5,89 (m, 1H), 3,30 (s, 2H); EM (IEP) m/z 399 (M^+); EMAR (IEP $^+$) calculado: 399,1269, encontrado: 399,1261.

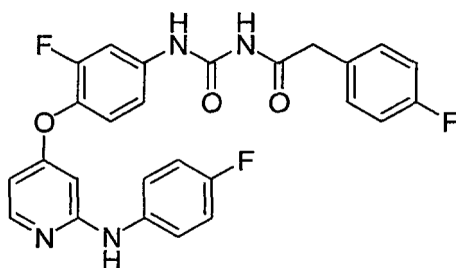
Ejemplo 27



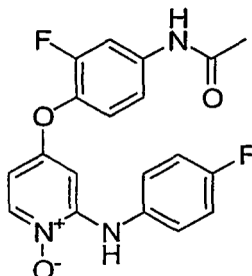
1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)tiourea

Se añadió cloruro de 4-fluorofenilacetilo (Aldrich, 0,017 ml, 0,126 mmol, 2,5 eq) a una solución de tiocianato sódico (0,014 g, 0,176 mmol, 3,5 eq) en acetato de etilo (1,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h proporcionando una solución de isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)etanoilo (0,126 M). Se disolvió 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 0,011 g, 0,050 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) y se añadió isotiocianato de 2-(4-fluorofenil)etanoilo (0,126 M, 0,50 ml, 0,063 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck, 40–63 μM , 230–240 mallas, eluyendo con de MeOH al 0–6% en CHCl_3) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,008 g, 38%) como un sólido. RMN de ^1H (CD_3OD δ 7,85–7,95 (m, 1H), 7,67–7,69 (m, 1H), 7,13–7,28 (m, 4H), 6,95–7,00 (m, 2H), 6,05–6,15 (m, 1H), 5,90–5,91 (m, 1H), 3,65 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 415 ($\text{M} + \text{H}^+$); EMAR (IEP $^+$) calculado: 415,1040, encontrado: 415,1041.

Ejemplo 28

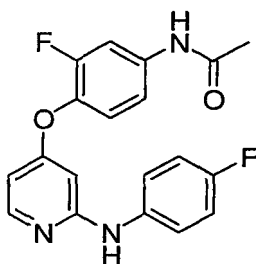


1-(3-Fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

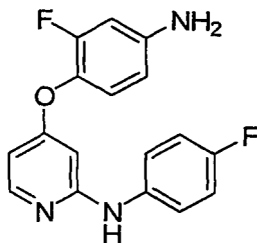


A) N-(3-Fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-iloxi-1-óxido)fenil)acetamida

Una mezcla de N-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi-1-óxido)-3-fluorofenil)acetamida (Compuesto B del Ejemplo 18, 62 mg, 0,21 mmol), 4-fluoroanilina (47 mg, 0,42 mmol) y éter 2-metoxietílico (91 ml) se calentó a 140 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. La mezcla se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera (varias veces), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando una mezcla 4:1 del compuesto del epígrafe y la piridina original como un aceite marrón claro (45 mg, 58%). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (IEP $^+$) m/z 372,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

**B) *N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-iloxi)fenil)acetamida**

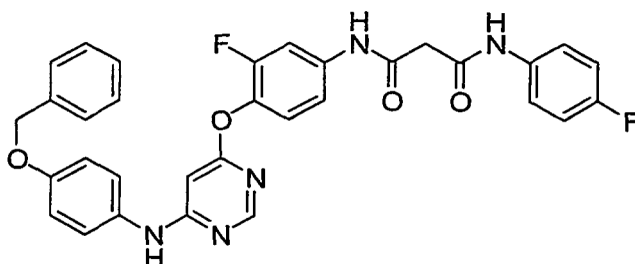
Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-iloxi-1-óxido)fenil)acetamida (45 mg), polímero de trifenilfosfina soportado (~3 mmol/g) en poliestireno (200 mg, Fluka) y DMF (3 ml) se calentó a 135 °C durante 48 h. La resina se separó por filtración, se lavó con DMF y EtOAc. El filtrado y las aguas de lavado se reunieron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 30-80 % de EtOAc en hexanos como eluyente dando el compuesto del epígrafe (22 mg, 51%) como un sólido rosa. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, *J* = 6,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, *J* = 13,0, 2,1 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, *J* = 9,1, 8,6 Hz), 6,44 (dd, 1H, *J* = 5,5, 2,2 Hz), 6,09 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 2,07 (s, 3H); EM (IEP⁺) *m/z* 356,7 (M + H)⁺.

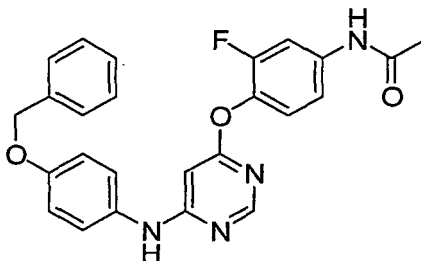
**C) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(4-fluorofenil)piridin-2-amina**

Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-iloxi)fenil)acetamida (18 mg, 0,051 mmol), HCl 6 M (0,1 ml, 0,60 mmol) y MeOH (1,5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y luego se extrajo con EtOAc. El extracto se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (14 mg, 88%) como una goma roja. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,05 (dd, 2H, *J* = 9,1, 8,8 Hz), 6,97 (dd, 1H, *J* = 9,4, 8,8 Hz), 6,51 (dd, 1H, *J* = 13,3, 2,6 Hz), 6,40 (ddd, 2H, *J* = 9,0, 6,2, 2,1 Hz), 6,08 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 5,44 (s ancho, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 314,17 (M + H)⁺.

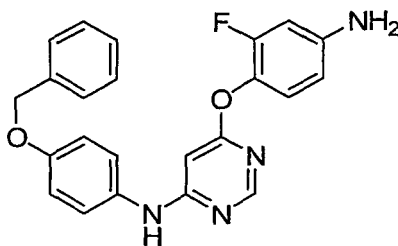
D) 1-(3-Fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(4-fluorofenil)piridin-2-amina (11 mg, 0,035 mmol) en THF (1 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 250 µl, 0,070 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter isopropílico dando el compuesto del epígrafe (11 mg, 65%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 13,3, 2,0 Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,41-7,3 (m, 5H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, *J* = 9,1, 8,5 Hz), 6,43 (dd, 1H, *J* = 6,2, 2,1 Hz), 6,10 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 3,74 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 493,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 29

***N*¹-(4-(6-(4-(Benciloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida****A) *N*-(4-(6-(4-(Benciloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida**

Una mezcla de *N*-(4-(6-(4-(benciloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida (Compuesto B del Ejemplo 13, 281 mg, 1,00 mmol), 4-benciloxianilina (Aldrich, 398 mg, 2,00 mmol) y éter 2-metoxietílico (2 ml) se calentó a 160 °C durante 45 min. La mezcla enfriada se trató con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). El extracto de EtOAc se lavó con salmuera (3 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (200 mg, 22%) como un sólido púrpura. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, *J* = 12,5, 2,0 Hz), 7,44-7,42 (m, 4H), 7,38 (dd, 2H, *J* = 8,0, 6,9 Hz), 7,33-7,23 (m, 3H), 6,98 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,07 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,05 (s, 3H); EM (IEP⁺) *m/z* 445,13 (M + H)⁺.

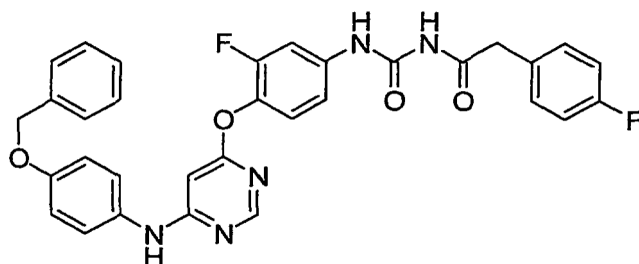
**B) 6-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(4-(benciloxi)fenil)pirimidin-4-amina**

Una mezcla de *N*-(4-(6-(4-(benciloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida (150 mg, 0,34 mmol), 6 M HCl (0,5 ml) y MeOH (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró para eliminar el MeOH y el residuo se trató con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (123 mg, 90%) como un sólido rosa. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,46-7,31 (m, 7H), 6,99-6,92 (m, 3H), 6,48 (dd, 1H, *J* = 12,5, 2,7 Hz), 6,39 (dd, 1H, *J* = 8,6, 2,7 Hz), 5,97 (s, 1H), 5,39 (s ancho, 2H), 5,08 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 403,09 (M + H)⁺.

C) *N*¹-(4-(6-(4-(Benciloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-(4-fluorofenil)malonamida

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de una mezcla de 6-(4-amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(4-(benciloxi)fenil)pirimidin-4-amina (45 mg, 0,11 mmol), ácido 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 1, 24 mg, 0,12 mmol), TBTU (48 mg, 0,15 mmol), DIPEA (0,26 ml, 0,15 mmol) y DMF (1 ml) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto C del Ejemplo 1. El producto bruto se trituró con éter isopropílico dando el compuesto del epígrafe (56 mg, 88%) como un sólido rosa. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, *J* = 12,7, 2,0 Hz), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,46 (d, 4H, *J* = 7,3 Hz), 7,40 (dd, 2H, *J* = 7,6, 7,3 Hz), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,17 (dd, 2H, *J* = 9,0, 8,3 Hz), 7,00 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,09 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,49 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 582,3 (M + H)⁺.

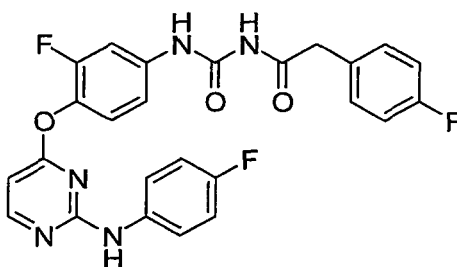
Ejemplo 30



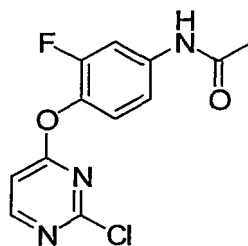
1-(4-(6-(4-(Benciloxi)fenilamino)pirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-(4-amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(4-(benciloxi)fenil)pirimidin-4-amina (Compuesto B del Ejemplo 29, 45 mg, 0,11 mmol) y una solución de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,13 mmol) en THF usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Compuesto E del Ejemplo 11. El producto bruto se trituró con éter isopropílico dando el compuesto del epígrafe (58 mg, 90%) como un sólido rosa. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, $J = 12,7, 2,4$ Hz), 7,46-7,26 (m, 9H), 7,18 (dd, 2H, $J = 9,6, 8,3$ Hz), 7,00 (d, 2H, $J = 9,6$ Hz), 6,11 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 582,3 (M + H) $^+$.

Ejemplo 31

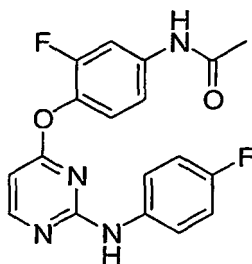


1-(3-Fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



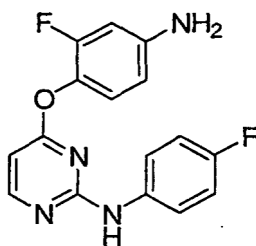
A) *N*-(4-(2-Chloropirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (Aldrich, 1,5 g, 10,0 mmol), *N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (0,85 g, 5,0 mmol), K_2CO_3 (0,76 g, 5,5 mmol), y CH_3CN (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO_3 . La fase de EtOAc se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 30 % de EtOAc en hexanos hasta 100 % de EtOAc dando el compuesto del epígrafe (1,1 g, 78%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 12,6, 2,4$ Hz), 7,34-7,26 (m, 3H), 2,01 (s, 3H).



B) *N*-(3-Fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acetamida

Una mezcla de *N*-(4-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,36 mmol), 4-fluoroanilina (Aldrich, 40 mg, 0,36 mmol), y 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter dando un sólido gris. El producto se disolvió en MeOH, se trató con gel de sílice (150 mg) y la mezcla se concentró hasta sequedad. El compuesto se concentró en gel de sílice y se aplicó a una columna de gel de sílice y eluyó primero con EtOAc y luego con MeOH / NH₄OH 100:1 en CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (40 mg, 31%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz), 7,40 (s, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,86 (dd, 2H, *J* = 8,3, 8,3 Hz), 6,50 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 2,05 (s, 3H); EM (IEP⁺) *m/z* 357,13 (M + H)⁺.



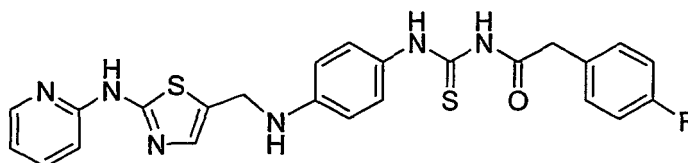
C) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)acetamida (32 mg, 0,09 mmol), HCl 6 M (0,2 ml) y MeOH (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando 30-40 % de EtOAc en hexanos que contenía 1 % de Et₃N dio el compuesto del epígrafe (15 mg, 46%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,43 (s ancho, 2H), 6,92-6,85 (m, 3H), 6,45 (dd, 1H, *J* = 13,5, 2,1 Hz), 6,38-6,35 (m, 2H), 5,35 (s ancho, 2H). EM (IEP⁺) *m/z* 315,17 (M + H)⁺.

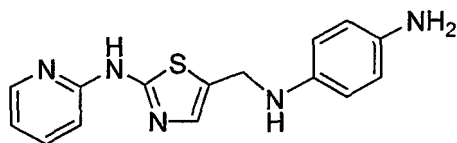
D) 1-(3-Fluoro-4-(2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (10 mg, 0,032 mmol) en THF (1 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo de 11, 228 µl, 0,064 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter isopropílico dando el compuesto del epígrafe (15 mg, 93%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 13,5, 2,1 Hz), 7,43 (s ancho, 2H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,18 (dd, 2H, *J* = 8,8, 8,8 Hz), 6,57 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 3,76 (s, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 492,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 32



1-(2-(4-Fluorofenil)acetil)-3-(4-((2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metilamino)fenil)tiourea



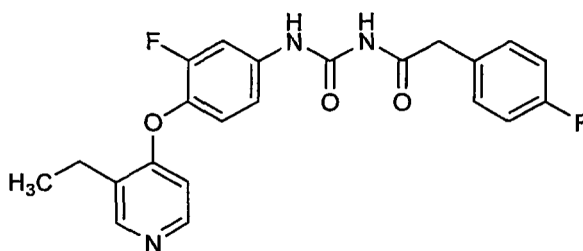
A) N¹-((2-(Piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metil)benceno-1,4-diamina

Una solución de 2-(piridin-2-ilamino)-tiazol-5-carbaldehído (0,10 g, 0,49 mmol, documento WO2004/001059), benceno-1,4-diamina (0,105 g, 0,97 mmol) y trietilsilano (0,19 ml, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂-TFA (3:1, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto que contenía el compuesto del epígrafe junto con el aldehído de partida y benceno-1,4-diamina se llevó directamente a la etapa siguiente.

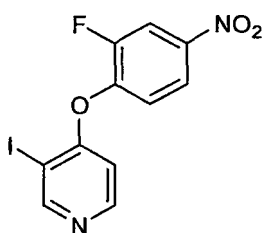
B) 1-(2-(4-Fluorofenil)acetil)-3-(4-((2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metilamino)fenil)tiourea

Se añadió cloruro de 4-fluorofenilacetilo (7,4 µl, 0,053 mmol) a una suspensión de NaSCN (4,5 mg, 0,055 mmol) en EtOAc (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. Esta mezcla se añadió entonces a una solución de la mezcla anterior obtenida en A (14,5 mg) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando una elución con gradiente de 2-5% de MeOH-CHCl₃ dando el compuesto del epígrafe (2 mg) como una película naranja. EM (IEP⁺) m/z 493,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 33

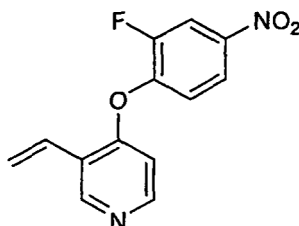


1-(4-(3-Etilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato



A) 4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridina

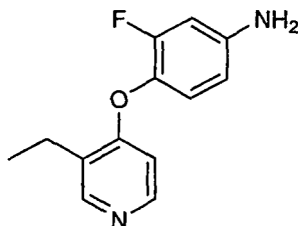
Una mezcla de 4-cloro-3-yodopiridina (1,50 g, 6,30 mmol, preparada de acuerdo con Tabanella, S. et al. Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 4254-4261.), 2-fluoro-Nitrofenol (Lancaster, 2,0 g, 12,7 mmol), DIPEA (5 ml) y NMP (10 ml) se calentó a 150 °C. Después de 12 horas, se añadió más 2-fluoro-Nitrofenol (0,50 g, 3,18 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó calentando durante 4 h. La mayoría de los componentes volátiles se eliminaron a vacío a 75 °C, el residuo se trató con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 0-100 % de CH₂Cl₂ / hexanos y luego 2% de MeOH / CH₂Cl₂ dio el compuesto del epígrafe (1,0 g, 43%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,47 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 8,44 (dd, 1H, J = 2,7, 9,2 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,8, 8,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 5,5 Hz); EM (IEP⁺): m/z 361,05 (M + H)⁺.



B) 4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-vinilpiridina

Una solución de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridina (200 mg, 0,56 mmol), tributilvinilestaño (212 mg, 0,67 mmol) en DMF (1 ml) se trató con CsF (169 mg, 1,12 mmol) seguido por $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (36 mg, 0,031 mmol) y CuI (10 mg, 0,056 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml) y H_2O (10 ml), se agitó vigorosamente y luego se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con CH_2Cl_2 / EtOAc 1:1 y las aguas de lavado se reunieron con el filtrado. La solución se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando un aceite marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 usando 0-2 % de MeOH / CH_2Cl_2 dando a producto semipuro. El producto se trató con HCl 2 M / Et_2O (10 ml) y el derivado clorhidrato precipitado se recogió por filtración y se lavó con Et_2O y EtOAc hasta un sólido amarillo (145 mg, 87%). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,24 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 5,68 (d, 1H, 11,5 Hz); EM (IEP⁺): m/z 261,18 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

La sal clorhidrato anterior se convirtió en la base libre como sigue: Se agitó el clorhidrato de piridina (230 mg) con NaHCO_3 (25 ml) y EtOAc (20 ml) hasta homogeneidad y la fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El compuesto del epígrafe (190 mg) se obtuvo como un aceite amarillo.



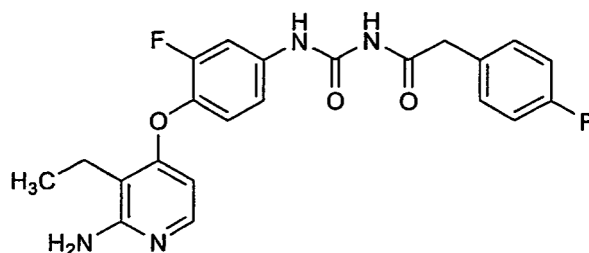
C) 4-(3-Etilpiridin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina

Una solución de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-vinilpiridina (80 mg, 0,30 mmol) en EtOAc / MeOH 1:1 (2 ml) se sometió a hidrogenación sobre paladio al 10%-carbón (30 mg) durante 1 h usando H_2 de un globo de látex. Se añadió Pt_2O (10 mg) a la mezcla y la reacción continuó durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (50 mg, 63%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,96 (dd, 1H, $J = 8,7, 9,1$ Hz), 6,50 (dd, 1H, $J = 2,0, 13,7$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,41 (dd, 1H, $J = 2,5, 6,1$ Hz), 2,69 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,21 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

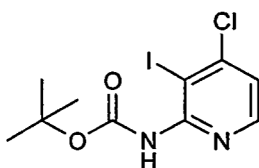
D) 1-(4-(3-Etilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

Se trató una solución de 4-(3-etilpiridin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (23 mg, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) con una solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,33 ml, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituro con éter isopropílico / EtOAc 1:1 dando un sólido amarillo. El producto se trató con MeOH absoluto (1 ml) y HCl 2 M / Et_2O (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (15 mg, 36%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,04 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 2,0, 12,7$ Hz), 7,40-7,28 (m, 4H), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,54 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 3,73 (s, 2H), 2,72 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,23 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz); EM (IEP⁺): m/z 412,20 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ejemplo 34

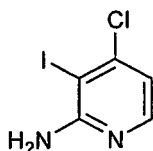


1-(4-(2-Amino-3-etilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético



A) Éster *terc*-butílico del ácido (4-cloro-3-yodopiridin-2-il)-carbámico

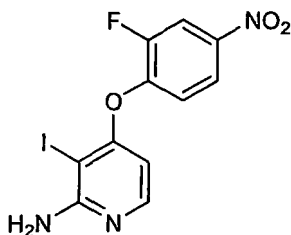
- 5 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4-cloro-piridin-2-il)-carbámico (CB Research and Development Inc., 5,0 g, 22,0 mmol), TMEDA (8 ml) en THF anhidro (100 ml) se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -70 °C y se trató gota a gota con *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (22,0 ml, 54,8 mmol) durante un período de 30 min. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h y luego se trató gota a gota con una solución de I₂ (14 g, 110 mmol) en THF anhidro (16 ml) a -70 °C. Después de completarse la adición, la reacción se agitó a -70 °C durante 30 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución de hidrogenosulfito sódico (16 g) en H₂O (100 ml) y se agitó durante 30 min y luego se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 0-5% / CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (5,8 g, 78%) como sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,46 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 1,44 (s, 9H); EM (IEP⁻): *m/z* 352,99 (M-H)⁻.
- 10



15

B) 4-Cloro-3-yodopiridin-2-amina

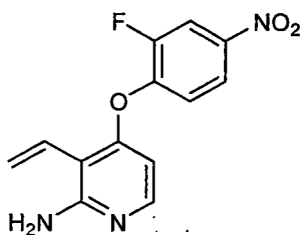
- Se calentó a 100 °C durante 10 minutos una suspensión de éster *terc*-butílico del ácido (4-cloro-3-yodo-piridin-2-il)-carbámico (5,6 g, 15,8 mmol) en ácido bromhídrico al 48 % dando una solución transparente. La mezcla se enfrió, se trató con hielo picado y se basificó con NaOH 6 M. El producto precipitado se recogió por filtración a vacío, se lavó con H₂O y se hizo vacío parcial en el embudo dando un sólido blanco. El producto se disolvió en THF y la solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (3,7 g, 93%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,84 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 6,73 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,51 (s ancho, 2H); EM (IEP⁺): *m/z* 254,97 (M+H)⁺.
- 20



C) 4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina

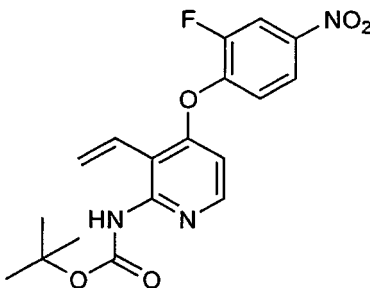
Una mezcla de 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (3,6 g, 14,2 mmol) y 2-fluoro-4-Nitrofenol (Lancaster, 4,5 g, 28,4 mmol), DIPEA (3,6 ml, 20,7 mmol) y NMP (8 ml) se colocó en un recipiente de presión de vidrio y se calentó rápidamente hasta 170°C y continuó calentando durante 18 h. Los componentes volátiles se separaron por

destilación a presión reducida y el residuo viscoso se vertió en hielo-agua (150 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 15 min con el fin de romper el sólido gomoso y se ajustó el pH de la mezcla hasta 7,5 con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con H_2O , se hizo vacío parcial en el embudo. El sólido parcialmente secado se suspendió en tolueno (150 ml) y la mezcla se concentró a vacío y el proceso se repitió tres veces dando un sólido marrón. El producto se disolvió en MeOH (150 ml), se trató con HCl 4 M/1,4-dioxano (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y luego la mezcla se concentró a vacío. El clorhidrato así obtenido se lavó y trituró con EtOAc y se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase de EtOAc se lavó separada con salmuera y luego se secó (MgSO_4). La solución de EtOAc se trató con carbón activado, se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se separó el carbón por filtración. La solución se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (3,9 g, 74%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,39 (dd, 1H, $J = 2,5, 10,7$ Hz), 8,12 (dd, 1H, $J = 1,5, 9,2$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J = 8,6, 8,6$ Hz), 6,40 (s ancho, 2H), 6,18 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz).



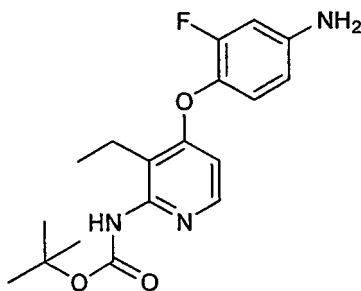
D) 4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-vinilpiridin-2-amina

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina y tributivinilestano mediante una reacción de acoplamiento de Still del mismo modo que se describe en la Etapa B del Ejemplo 33. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,35 (dd, 1H, $J = 10,7, 3,1$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,31-7,15 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H, $J = 17,8, 11,7$ Hz), 6,24 (s ancho, 2H), 6,20 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,71 (d, 1H, $J = 17,8$ Hz), 5,46 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz); EM (IEP $^+$): m/z 276,17 ($M + H$) $^+$.



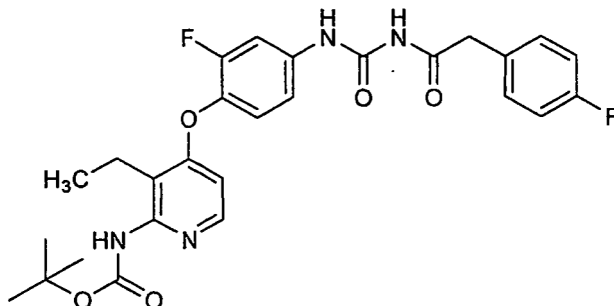
E) 4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-vinilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

Una solución de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-vinilpiridin-2-amina (60 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y de alcohol *terc*-butilico (1,5 ml) se trató con Boc_2O (140 mg, 0,64 mmol) y se calentó a 65 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió, se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 dando el compuesto del epígrafe (50 mg, 60%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H, $J = 10,7, 2,5$ Hz), 8,22 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,15 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,58 (dd, 1H, $J = 17,8, 11,7$ Hz), 5,82 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 5,52 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 1,42 (s, 9H); EM (IEP $^+$): m/z 376,18 ($M + H$) $^+$.



F) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-etilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 5 Una solución de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-vinilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (48 mg, 0,13 mmol) se sometió a hidrogenación sobre paladio al 10%-carbón (10 mg) y Pt_2O (5 mg) durante 1,5 h usando H_2 de un globo de caucho. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (40 mg, 89%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,04 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J = 8,6, 8,6$ Hz), 6,50 (dd, 1H, $J = 2,5, 13,2$ Hz), 6,41 (dd, 1H, $J = 2,5, 9,4$ Hz), 6,36 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,44 (s, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,11 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); EM (IEP $^+$): m/z 348,22 ($M + H$) $^+$.



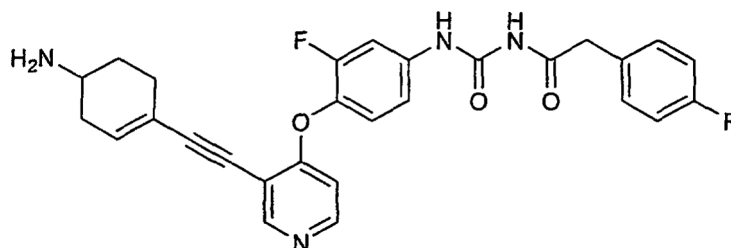
10 **G) 3-Etil-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-etilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,058 mmol) y solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (232 μl , 0,070 mmol) en THF del mismo modo que la Etapa D del Ejemplo 33. EM (IEP $^+$): m/z 527,31 ($M + H$) $^+$.

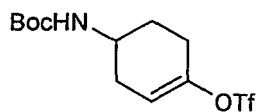
H) 1-(4-(2-Amino-3-etilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

- 15 Una solución de 3-etil-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (16 mg, 0,03 mmol) se disolvió en THF anhidro (0,5 ml) y se trató con HCl 4 M / 1,4-dioxano (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa, procedimiento A dando el compuesto del epígrafe (5 mg, 36%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 7,80-7,79 (m, 4H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H, $J = 8,9, 8,9$ Hz), 6,19 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,73 (s, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H), 1,10 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); EM (IEP $^+$): m/z 427,18 ($M + H$) $^+$.
- 20

Ejemplo 35

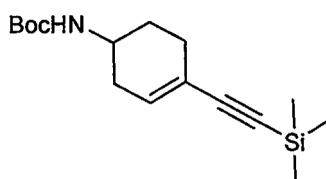


1-(4-(3-(2-(4-Aminociclohex-1-enil)etnil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



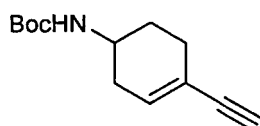
A) Trifluorometanosulfonato de 4-(*tert*-butoxicarbonil)ciclohex-1-enilo

Una solución de *N*-Boc-4-aminociclohexanona (Astatech Inc., 213 mg, 1,0 mmol) en THF (7 ml) se enfrió hasta -70 °C y se trató con una solución 0,5 M de KHMDS en tolueno (2,4 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 20 min, se trató gota a gota con una solución de feniltrifluorometanosulfonimida (392 mg, 1,1 mmol) en THF (4 ml) y se agitó a -70 °C durante 25 min. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se diluyó con EtOAc, se lavó con Na₂CO₃ al 10 % y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 10-25 % de EtOAc / hexanos dando el compuesto del epígrafe (180 mg, 52%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 5,68 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,68-2,25 (m, 3H), 2,22-1,89 (m, 2H), 1,87-1,63 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).



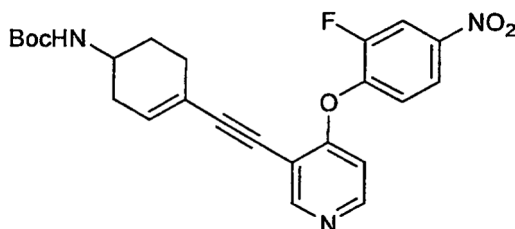
B) 4-(2-(Trimetilsilil)etnil)ciclohex-3-enilcarbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(*tert*-butoxicarbonil)ciclohex-1-enilo (170 mg, 0,49 mmol), trimetilsililacetileno (138 µl, 0,98 mmol), Et₃N (0,68 ml) y THF (8 ml) en un matraz de reacción se purgó con argón y se trató a su vez con CuI (14 mg, 0,072 mmol) y (Ph₃P)₄Pd (27 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, y luego se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 0-25 % de EtOAc / hexanos dando el compuesto del epígrafe (116 mg, 81%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 6,06 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,46 (d, 1H, *J* = 18,8 Hz), 2,36-2,14 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,27-0,05 (m, 9H).



C) 4-Etinilciclohex-3-enilcarbamato de *tert*-butilo

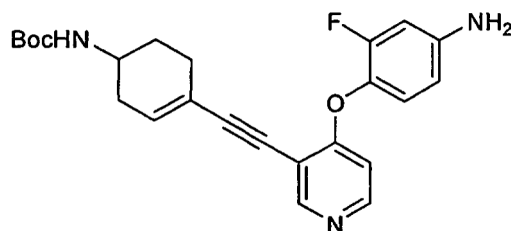
Una solución de 4-(2-(trimetilsilil)etnil)ciclohex-3-enilcarbamato de *tert*-butilo (112 mg, 0,38 mmol) en THF se enfrió hasta -15 °C, se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (Aldrich, 440 µl, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a -15 °C durante 40 min. La mezcla se trató con Na₂CO₃ al 5 % y se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con Na₂CO₃ al 5 % y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (83 mg, 99%) como un aceite marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 6,09 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,47 (d, 1H, *J* = 18,3 Hz), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,04-1,79 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).



D) 4-(2-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)ciclohex-3-enilcarbamato de *tert*-butilo

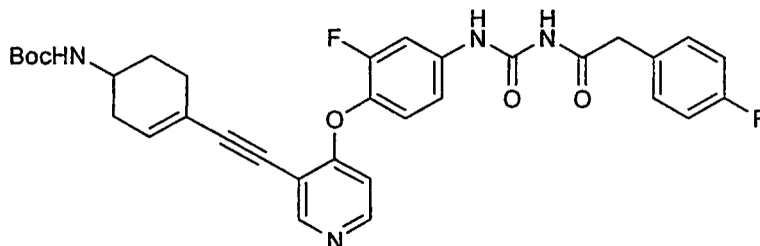
Una solución de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridina (Compuesto A del Ejemplo 33, 130 mg, 0,36 mmol) y *N*-

Boc-4-etilciclohex-3-enamina (80 mg, 0,36 mmol) en THF anhidro (2 ml) se trató con Et₃N (2 ml) y se desgasificó por vacío/purga con argón. La solución se trató con tetraquitrifenilfosfina paladio (20 mg, 0,0018 mmol) y CuI (10 mg, 0,054 mmol) y luego se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-40 % de EtOAc / hexanos dando el compuesto del epígrafe (124 mg, 76%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,43 (dd, 1H, J = 2,5, 10, 7 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,04-6,00 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); EM (IEP⁺): m/z 454,27 (M + H)⁺.



E) 4-(2-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)etnil)ciclohex-3-enilcarbamato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(2-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)ciclohex-3-enilcarbamato de *terc*-butilo (110 mg, 0,24 mmol), polvo de hierro, ~325 mallas (150 mg, 2,7 mmol), NH₄Cl (280 mg, 5,3 mmol), DMF (1 ml), H₂O (1 ml) y EtOH (1 ml) se calentó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® usando DMF para lavar la torta del filtro y el filtrado se basificó hasta pH 8 con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (105 mg) que se usó sin purificación posterior. EM (IEP⁺): m/z 424,27 (M + H)⁺.



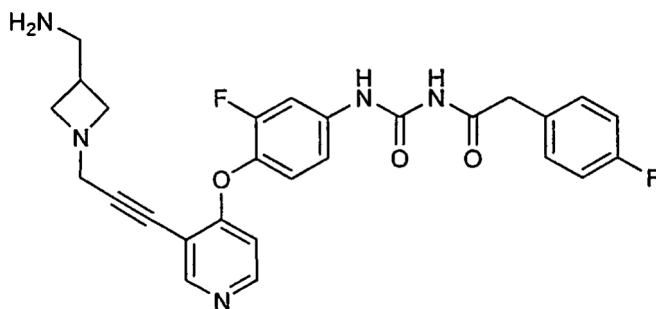
F) 4-(2-(4-(2-Fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)etnil)ciclohex-3-enilcarbamato de terc-butilo

Una solución de 4-(2-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)etnil)ciclohex-3-enilcarbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se trató con una solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,8 ml, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 10-60 % de EtOAc / hexanos dando el compuesto del epígrafe (50 mg, 69%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 1,8, 13,1 Hz), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,16 (dd, 3H, J = 8,6, 8,6 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,13-6,08 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,51-3,41 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,54-1,28 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); ESI MS): m/z 603,24 (M + H)⁺.

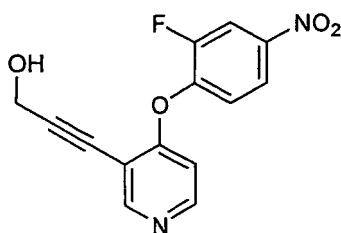
G) 1-(4-(3-(2-(4-Aminociclohex-1-enil)etnil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

Una solución de 4-(2-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)etnil)ciclohex-3-enilcarbamato de *terc*-butilo (40 mg, 0,066 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2 ml) se enfrió hasta -10 °C y se trató con HCl 4 M / 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a -5°C durante 2,5 h luego a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío sin calentamiento alguno dando el compuesto del epígrafe (32 mg, 84%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 12,7, 2,0 Hz), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,6, 5,6 Hz), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,17 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H); EM (IEP⁺): m/z 503,12 (M + H)⁺.

Ejemplo 36

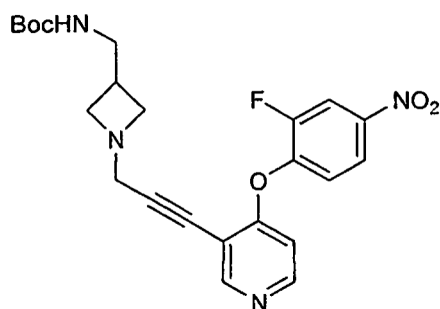


1-(4-(3-(3-(3-(Aminometil)azetidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal trichlorhidrato



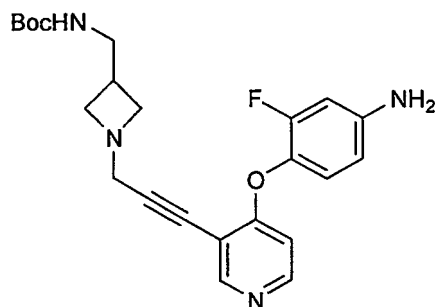
5 A) 3-(4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol

Una solución de 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-yodopiridina (Compuesto A del Ejemplo 33, 300 mg, 0,83 mmol), alcohol propargílico (Aldrich, 145 μ l, 2,50 mmol), Et₃N (2 ml) y THF anhidro (2 ml) se desgasificó por vacío/purga con argón y se trató con Pd(Ph₃P)₄ (31 mg, 0,027 mmol) y CuI (10 mg, 0,054 mmol). La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 10 min, se enfrió hasta ta y se diluyó con EtOAc (25 ml) y H₂O (20 ml). La fase de EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 0-3 % de MeOH / CH₂Cl₂ dando el producto deseado (185 mg, 77%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,43 (dd, 1H, *J* = 10,7, 2,5 Hz), 8,17 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,57 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 5,40 (t, 1H, *J* = 6,1), 4,28 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz); EM (IEP⁺): *m/z* 289,13 (M + H)⁺.



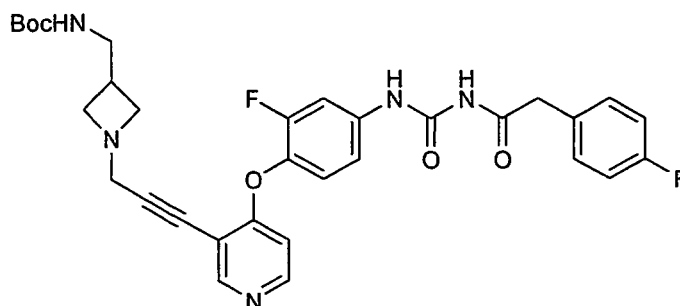
15 B) (1-(3-(4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-il)azetidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

Una solución de 3-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol (43 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (45 μ l, 0,26 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con cloruro de metanosulfonilo (15 mg, 0,11 mmol) en porciones. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trató con DMF (1,0 ml), DIPEA (45 μ l, 0,26 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido azetidin-3-ilmetil-carbámico (Beta Pharma Inc., 145 mg, 0,78 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 1-5 % de MeOH / CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (33 mg, 48%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,41 (dd, 1H, *J* = 10,7, 2,5 Hz), 8,15 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,53 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,09 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 6,86 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,39 (s, 2H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 1,33 (s, 9H); EM (IEP⁺): *m/z* 401,20 (100), [(M-C₄H₉)]⁺; *m/z* 457,20 (25), (M + H)⁺.



C) (1-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidín-3-il)metilcarbamató de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó por la reducción de (1-(3-(4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidín-3-il)metilcarbamató de *terc*-butilo (30 mg, 0,66 mmol) del mismo modo que en la Etapa E del Ejemplo 35 usando polvo de Fe (50 mg, 0,091 mmol) y NH₄Cl (96 mg, 1,82 mmol). El producto se usó en posteriores reacciones sin ninguna purificación. EM (IEP⁺): m/z 371,24 (100), [(M-C₄H₉)]⁺; m/z 427,27 (25), (M + H)⁺.



D) (1-(3-(4-(2-Fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidín-3-il)metilcarbamató de *terc*-butilo

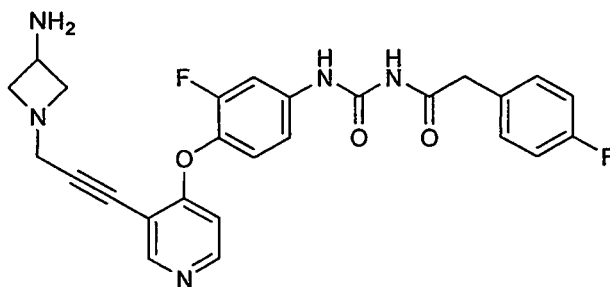
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (1-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidín-3-il)metilcarbamató de *terc*-butilo (25 mg, 0,059 mmol) y una solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,37 ml, 0,11 mmol) del mismo modo que la Etapa D del Ejemplo 33 dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (20 mg, 57%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H, J = 8,8, 8,9 Hz), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,73 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); EM (IEP⁺): m/z 606,26 (M + H)⁺.

E) 1-(4-(3-(3-(3-(Aminometil)azetidín-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal triclorhidrato

Se disolvió (1-(3-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)azetidín-3-il)metilcarbamató de *terc*-butilo (20 mg, 0,033 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa (Columna A) dando la sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH absoluto y se trató con HCl 1,0 M / éter, se agitó durante 5 min y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (9 mg, 45%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,61-8,52 (m, 1H), 8,36-8,25 (s, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,48 (s, 2H), 4,27-3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,16-3,00 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 506,18 (M + H)⁺.

Los Ejemplos 37-40 se prepararon de un modo similar al que se describe en el Ejemplo 36.

Ejemplo 37

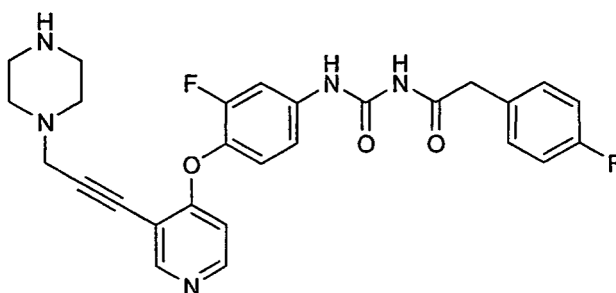


1-(4-(3-(3-(3-Aminoazetidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea,

sal

EM (IEP⁺): m/z 492,17 (M + H)⁺

5 **Ejemplo 38**

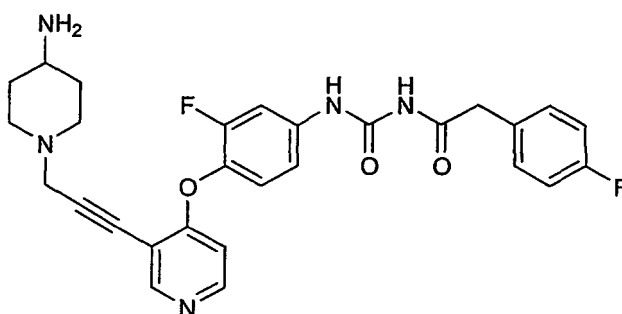


1-(3-Fluoro-4-(3-(3-(piperazin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea,

sal

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,16 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 4,26 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34 (s ancho, 4H), 2,49 (s ancho, 4H); EM (IEP⁺): m/z 506,23 (M + H)⁺.

Ejemplo 39

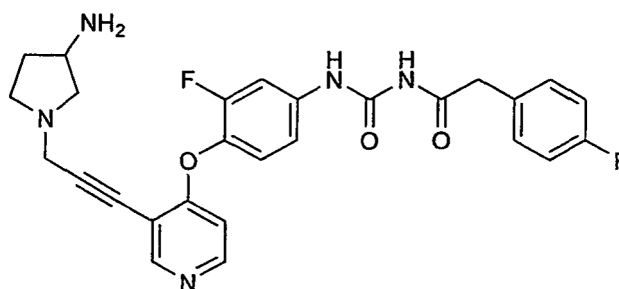


1-(4-(3-(3-(4-Aminopiperidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea,

sal

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 8,31 (s, 2H), 7,80 (dd, 1H, J = 2,2, 12,7 Hz), 7,44-7,33 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,40 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 506,23 (M + H)⁺.

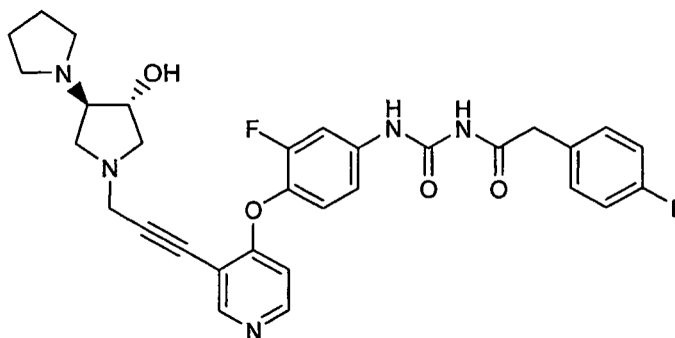
20 **Ejemplo 40**



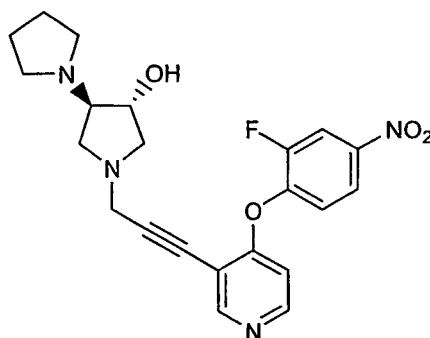
(±)-1-(4-(3-(3-(3-Aminopirrolidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil) urea, sal triclóridrato

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 12,7$ Hz), 7,43 (s, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,62 (s, 2H), 4,06-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 3H), 3,49-3,44 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 1H); EM (IEP $^+$): m/z 506,22 (M + H) $^+$.

Ejemplo 41

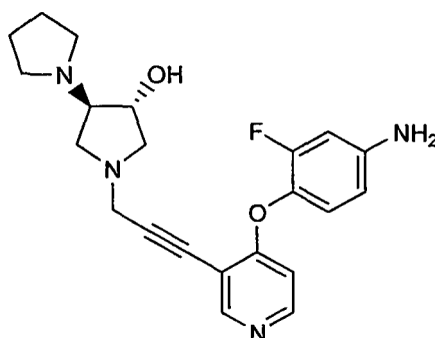


10 **1-(3-Fluoro-4-(3-(3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal triclóridrato**



A) (3R,4R)-1-(3-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol

15 Una solución de 3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol (Compuesto A del Ejemplo 36, 43 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (45 μl , 0,26 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con cloruro de metanosulfonilo (15 mg, 0,11 mmol) en porciones. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trató con DMF (1,0 ml), DIPEA (45 μl , 0,26 mmol) y (3R,4R)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol (Lexicon Pharmaceutical Corp., 94 mg, 0,6 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con 0-1,5 % de MeOH / CH_2Cl_2 dando el compuesto del epígrafe (38 mg, 59%) como un aceite marrón. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,40 (dd, 1H, $J = 10,7, 2,5$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,43 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,99-4,81 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 0,5H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,59-3,50 (m, 0,5H), 3,16-3,15 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,60-2,32 (m, 4H), 1,70-1,59 (m, 4H); EM (IEP $^+$): m/z 427,24 (M + H) $^+$.



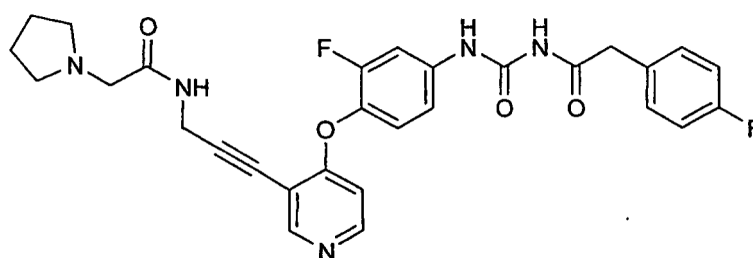
B) (3R,4R)-1-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol

Una mezcla de (3R,4R)-1-(3-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol (35 mg, 0,082 mmol), DMF (1 ml), EtOH (1 ml) y H₂O (1 ml) se trató con polvo de hierro (67 mg, 1,2 mmol, 2,4 mmol) y se calentó a 100 °C durante 45 min. La mezcla se filtró a través de Celite®, se basificó con NaHCO₃ y concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando la anilina bruta (16 mg, 50%) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación posterior. EM (IEP⁺): m/z 397,28 (M + H)⁺.

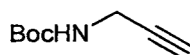
C) 1-(3-Fluoro-4-(3-(3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal triclorhidrato

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (3R,4R)-1-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol (16 mg, 0,04 mmol) y una solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,13 ml, 0,04 mmol) de un modo similar al de la Etapa D del Ejemplo 33. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna A) y se convirtió en la sal clorhidrato del mismo modo que en la Etapa E del Ejemplo 36 dando el compuesto del epígrafe (9 mg, 33%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H, J = 9,2, 8,6 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,64 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,84-3,70 (m, 4H), 2,70-3,55 (m, 2H), 3,55-2,98 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 576,25 (M + H)⁺.

Ejemplo 42

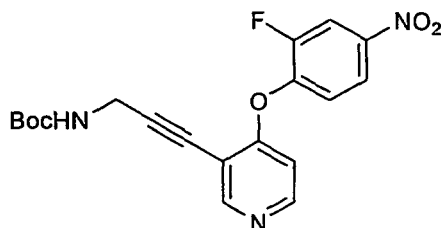


1-(3-Fluoro-4-(3-(3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato



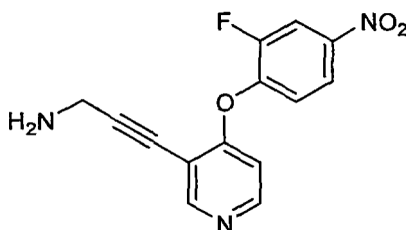
A) N-Boc-propargilamina

Se disolvió dicarbonato de di-*tert*-butilo (21,8 mg, 100,0 mmol) en THF (25 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con una solución de propargilamina (Aldrich, 5,0 g, 90,0 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h y luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en hexanos y se filtró a través de una columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 0-100% / hexanos para eluir el producto. El eluyente que contenía el producto se concentró a vacío dando un aceite incoloro que se disolvió en hexanos (150 ml) y se enfrió hasta 0 °C dando cristales blancos. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron a vacío dando el compuesto del epígrafe (10,5 g, 75%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 4,75 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).



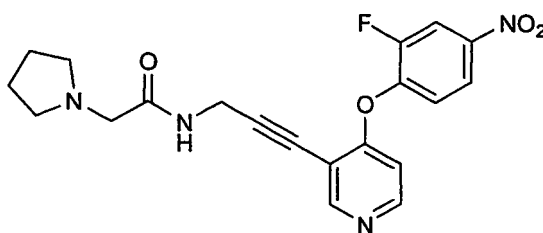
B) 3-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de *N*-Boc-propargilamina (98 mg, 0,63 mmol) y 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridina (Compuesto A del Ejemplo 33, 150 mg, 0,42 mmol) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Sonagashira usando $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (9 mg, 0,008 mmol) y CuI (1,5 mg, 0,008 mmol) en Et_3N / THF 1:1 (3 ml) de acuerdo con la Etapa C del Ejemplo 35. El compuesto del epígrafe (124 mg, 76%) se obtuvo como un aceite rojo. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,40 (dd, 1H, $J = 2,5, 10,7$ Hz), 8,15 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,52 (dd, 1H, $J = 8,1, 8,6$ Hz), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 3,95 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 1,35 (s, 9H); EM (IEP^+): m/z 388,21 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



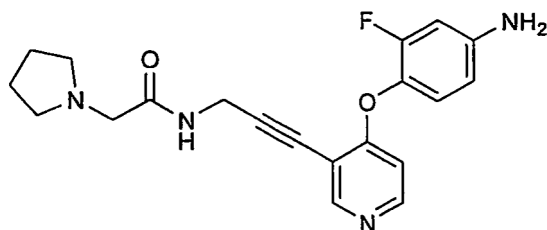
C) 3-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina

Una solución de 3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,78 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó a ta durante 45 min. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase de EtOAc se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (180 mg, 80%) como un aceite rojo. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,43 (dd, 1H, $J = 10,7, 2,5$ Hz), 8,17 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,54 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 3,49 (s, 2H); EM (IEP^+): m/z 288,17 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



D) *N*-(3-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

Una solución de 3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina (80 mg, 0,26 mmol) en anhidro CH_2Cl_2 (2,5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con cloruro de cloroacetilo (40 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío para eliminar el disolvente y el exceso de reactivo y el residuo se volvió a disolver en CH_3CN (1,5 ml), se trató con pirrolidona (55 mg, 0,78 mmol) y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró dando producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (40 mg, 39%) como un aceite marrón. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 8,41 (dd, 1H, $J = 2,8, 10,4$ Hz), 8,18-8,15 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H, $J = 8,3, 8,8$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 4,10 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 3,01 (s, 2H), 2,47-2,43 (m, 4H), 1,67-1,63 (m, 4H); EM (IEP^+): m/z 399,27 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



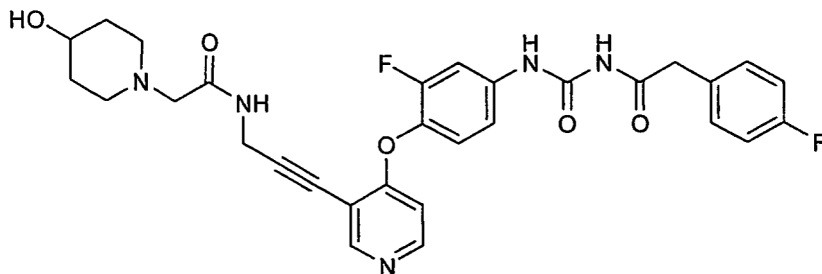
E) *N*-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

El compuesto del epígrafe se preparó mediante la reducción de *N*-(3-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida (35 mg, 0,088 mmol) en el modo similar al de la Etapa E del Ejemplo 35 usando polvo de hierro (67 mg, 1,21 mmol) y NH_4Cl (128 mg, 2,42 mmol). El producto se usó en posteriores reacciones sin ninguna purificación. Aceite amarillo (30 mg, 93%). EM (IEP⁺): m/z 319,24 ($M + H$)⁺.

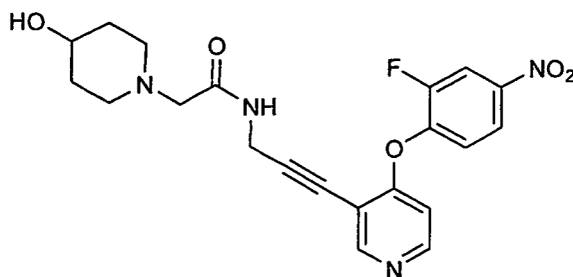
F) 1-(3-Fluoro-4-(3-(3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de *N*-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida (32 mg, 0,088 mmol) y solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,40 ml, 0,12 mmol) usando THF (0,5 ml) de un modo similar al de la Etapa D del Ejemplo 33. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna B). La fracción que contenía el producto se trató con ácido clorhídrico 1 M en exceso, se concentró a vacío y se liofilizó dando el compuesto del epígrafe (30 mg, 63%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,17-9,14 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 2,5, 12,7$ Hz), 7,44-7,33 (m, 4H), 7,19-7,12 (m, 2H), 4,31 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 4,05 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,74 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 548,26 ($M + H$)⁺.

Ejemplo 43



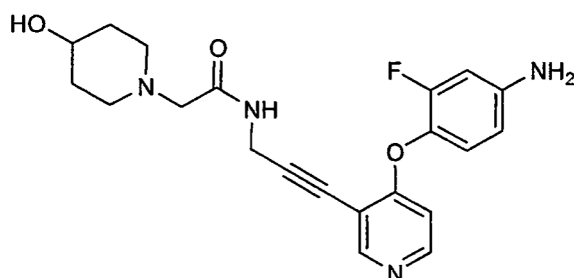
1-(3-Fluoro-4-(3-(3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato



A) *N*-(3-(4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina (Compuesto A del Ejemplo 36, 80 mg, 0,26 mmol), 4-hidroxipiperidina (79 mmol, 0,78 mmol) y cloruro de cloroacetilo (40 mg, 0,36 mmol) del mismo modo que para la Etapa D del Ejemplo 42. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1-3 % de MeOH / CH_2Cl_2 dando una espuma blanca (40 mg, 36%). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 8,41 (dd, 1H, $J = 10,4, 2,7$ Hz), 8,18-8,12 (m, 2H),

7,55-7,50 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,54 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 4,11 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 429,18 (M + H)⁺.



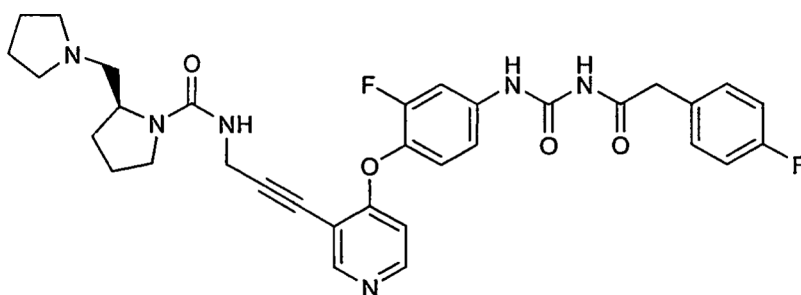
B) *N*-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxy)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida

- 5 El compuesto del epígrafe se preparó mediante la reducción de *N*-(3-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida (33 mg, 0,077 mmol) de un modo similar al de la Etapa E del Ejemplo 35 usando Fe (polvo, 67 mg, 1,21 mmol), NH₄Cl (128 mg, 2,42 mmol). El producto (30 mg, 100%) se obtuvo como un aceite amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente. EM (IEP⁺): m/z 399,27 (M + H)⁺.

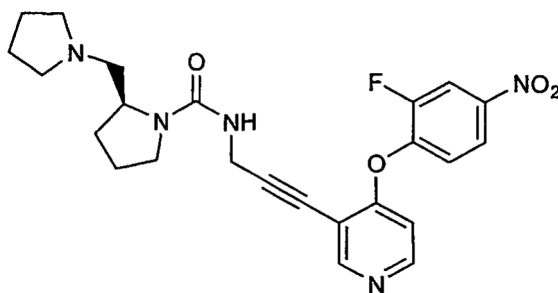
C) 1-(3-Fluoro-4-(3-(3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

- 10 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de *N*-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenoxy)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida (25 mg, 0,063 mmol) y solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,40 ml, 0,12 mmol) usando THF (0,5 ml) de un modo similar al de la Etapa D del Ejemplo 33. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna B). La fracción que contenía el producto se trató con ácido clorhídrico 1N en exceso, se concentró y liofilizó dando el compuesto del epígrafe (10 mg, 30%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,83-9,72 (m, 1H), 9,25-9,20 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J = 2,0, 13,2$ Hz), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 4,33-4,31 (m, 2H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 528,25 (M + H)⁺.

20 **Ejemplo 44**

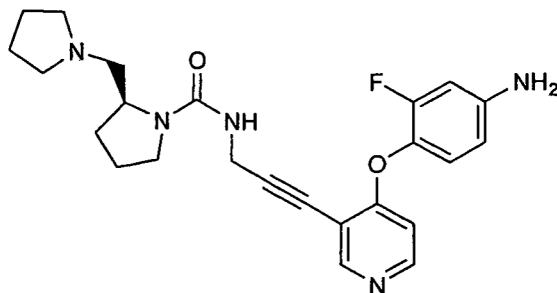


(S)-1-(3-Fluoro-4-(3-(3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-carboxamido)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato



- 25 **A) (S)-*N*-(3-(4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-carboxamida**

Se disolvió 3-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina (Compuesto A del Ejemplo 36, 55 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), se trató con cloroformiato de 4-Mitrofenilo (0,38 mg, 0,19 mmol) y piridina (15 µl, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 1 h, la mezcla se trató con Et₃N (30 ml, 0,20 mmol) y (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidona (Aldrich, 32 mg, 0,21 mmol) y se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se diluyó entonces con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con NaOH 1 M y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % de MeOH / CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (53 mg, 60%) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 8,41 (dd, 1H, J = 2,8 Hz, 10,5 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,3, 8,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 2H), 3,36-2,34 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 3H); EM (IEP⁺): m/z 468,27 (M + H)⁺.



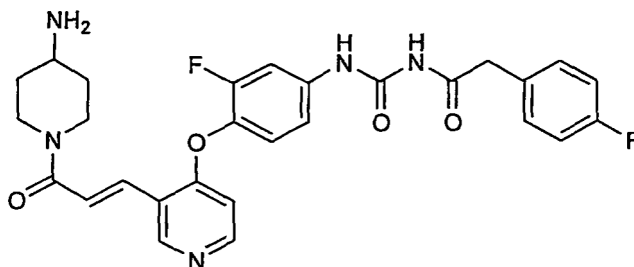
B) (S)-N-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-carboxamida

El compuesto del epígrafe se preparó mediante la reducción de (S)-N-(3-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) de un modo similar al de la Etapa E del Ejemplo 35 usando Fe (polvo, 67 mg, 1,21 mmol), NH₄Cl (128 mg, 2,42 mmol). El producto (36 mg, 75%) se obtuvo como un aceite amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente. EM (IEP⁺): m/z 438,30 (M + H)⁺.

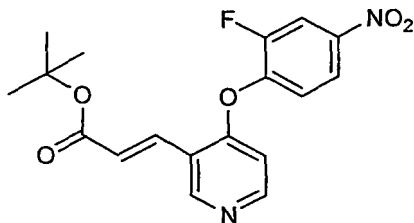
C) (S)-1-(3-Fluoro-4-(3-(3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-carboxamido)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (S)-N-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-carboxamida (36 mg, 0,057 mmol) y solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetil en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,37 ml, 0,11 mmol) del mismo modo que en la Etapa D del Ejemplo 33. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna B) y se convirtió a su clorhidrato de acuerdo con la Etapa C del Ejemplo 43 dando el compuesto del epígrafe (10 mg, 25%) como un aceite color ámbar. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 2,6, 12,7 Hz), 7,42 (dm, 1H, J = 10,6 Hz), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,69 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,26-4,12 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,31-3,18 (m, 2H), 3,17-2,93 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 4H), 2,03-1,76 (m, 5H), 1,71-1,61 (m, 1H); EM (IEP⁺): m/z 617,20 (M + H)⁺.

Ejemplo 45

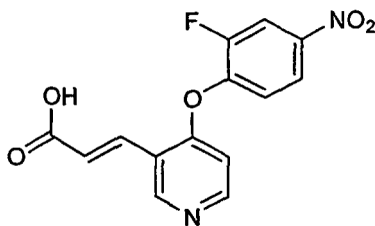


(E)-1-(4-(3-(3-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido ditrifluoroacético



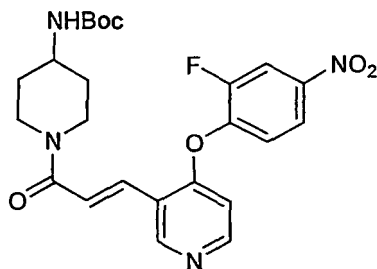
A) (E)-3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)acrilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridina (Compuesto A del Ejemplo 33, 150 mg, 0,42 mmol), acrilato de *tert*-butilo (Aldrich, 107 mg, 0,84 mmol), tri-*N*-butilamina (0,21 ml, 0,92 mmol) y DMF (2 ml) se desgasificó por vacío/purga con argón y luego se trató con Pd(OAc)₂ (17 mg, 0,078 mmol). La mezcla se calentó a 100-130 °C bajo argón durante 45 min, luego la mezcla se enfrió hasta TA, se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases se separaron y los extractos de EtOAc se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 0-20 % de EtOAc / CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (118 mg, 78%) como un aceite amarillo pálido que solidificó a temperatura ambiente. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,46 (dd, 1H, *J* = 2,5, 11,7 Hz), 8,21 (dm, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz), 7,65 (dd, 1H, *J* = 8,1, 8,6 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 6,77 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz), 1,47 (s, 9H); EM (IEP⁺): *m/z* 361,15 (M + H)⁺.



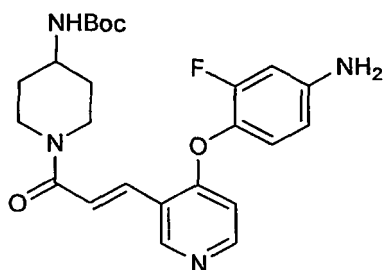
B) Ácido (E)-3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)acrílico

Se trató (E)-3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)acrilato de *tert*-butilo (115 mg, 0,32 mmol) con TFA / CH₂Cl₂ 1:1 (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trató con MeOH (5 ml) y HCl 2 M / Et₂O (15 ml) y se concentró a vacío. Un segundo tratamiento con MeOH (5 ml) y 2 M HCl / Et₂O (15 ml) y nueva concentración dio el compuesto del epígrafe (120 mg). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 8,50 (dd, 1H, *J* = 2,6, 10,1 Hz), 8,25 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 8,1, 8,6 Hz), 7,17 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); EM (IEP⁺): *m/z* 305,11 (M + H)⁺.



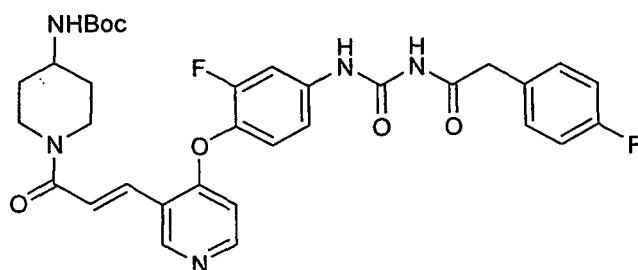
C) (E)-1-(3-(4-(2-Fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-3-il)acrilóil)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

Una solución de ácido (E)-3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)acrílico (143 mg, 0,42 mmol), 4-*N*-Boc-aminopiperidina (Aldrich, 84 mg, 0,42 mmol) en DMF (1,5 ml) se trató con DIPEA (160 μl, 0,92 mmol) y TBTU (160 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo primero con 30-100 % de EtOAc / hexanos y luego 5 % de MeOH / CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (110 mg, 54%) como un sólido marrón claro. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,44 (dd, 1H, *J* = 2,5, 10,5 Hz), 8,18 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,69 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz), 7,58 (dd, 1H, *J* = 8,6, 8,6 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz), 6,97 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,31-4,16 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,83-2,81 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); EM (IEP⁺): *m/z* 431,04 (100) [(M-C₄H₉)⁺H]⁺; *m/z* 487,10 (90) (M + H)⁺.



D) (E)-1-(3-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)acrilil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó mediante la reducción de (E)-1-(3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)acrilil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,21 mmol) de un modo similar al de la Etapa E del Ejemplo 35 usando polvo de hierro (55 mg, 2,7 mmol), NH_4Cl (280 mg, 5,3 mmol). El producto (90 mg, 95%) se obtuvo como un sólido marrón claro que se usó directamente en la etapa siguiente. EM (IEP⁺): m/z 457,18(M + H)⁺.



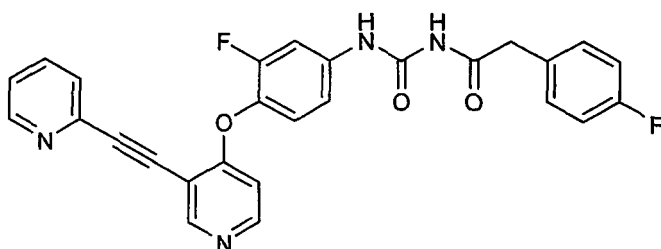
E) (E)-1-(3-(4-(2-Fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)acrilil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

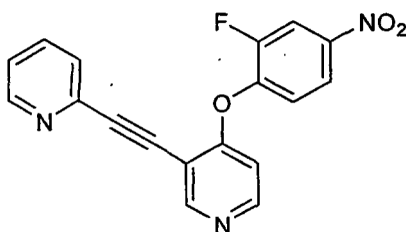
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (E)-1-(3-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)acrilil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (42 mg, 0,092 mmol) y solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetil en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,50 ml, 0,15 mmol) de un modo similar al de la Etapa D del Ejemplo 33. El producto bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con MeOH al 0-5% / EtOAc dando el producto (20 mg, 33%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 4,19 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 3,74 (s, 2H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 636,23 (M + H)⁺.

F) (E)-1-(4-(3-(3-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido ditrifluoroacético

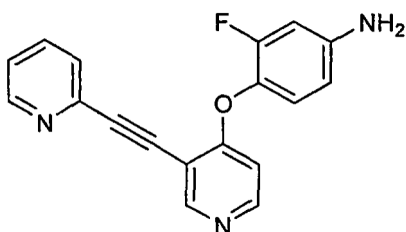
Se disolvió (E)-1-(3-(4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)acrilil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (15 mg, 0,024 mmol) en MeOH anhidro (0,5 ml), se trató con HCl 4 M / 1,4-dioxano (1,5 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío dando el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (Columna A). La fracción que contenía el producto se trató con ácido clorhídrico 1 M en exceso, se concentró y liofilizó dando el compuesto del epígrafe (8 mg, 44%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,86-7,69 (m, 2H), 7,55-7,28 (m, 5H), 7,23-7,08 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 5,61-5,33 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,39-3,07 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 1H), 1,91-1,51 (m, 2H), 1,50-1,15 (m, 1H); EM (IEP⁺): m/z 536,16 (M+H)⁺.

Ejemplo 46



1-(3-Fluoro-4-(3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato**A) 2-(2-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)piridina**

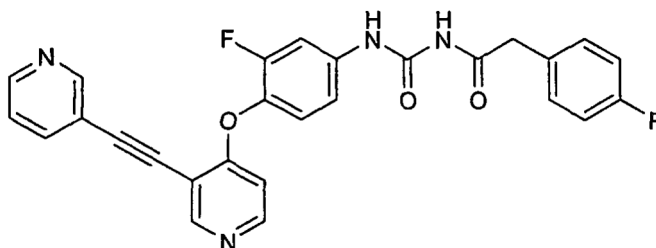
- Una mezcla de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridina (Compuesto A del Ejemplo 33, 50 mg, 0,14 mmol) y 2-etinilpiridina (Aldrich, 57 mg, 0,54 mmol), THF (1 ml) y Et₃N (1 ml) se desgasificó por vacío / purga con argon y se trató a su vez con CuI (3 mg, 0,016 mmol) y (Ph₃P)₄Pd (10 mg, 0,009 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C 45 minutos, se enfrió, se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado y la fase de EtOAc se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 0-1,5 % de MeOH / CH₂Cl₂ dio el compuesto del epígrafe (42 mg, 89%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 2,6, 10,7 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 8,7, 8,7 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 4,5 Hz); EM (IEP⁺): m/z 336,20 (M + H)⁺.

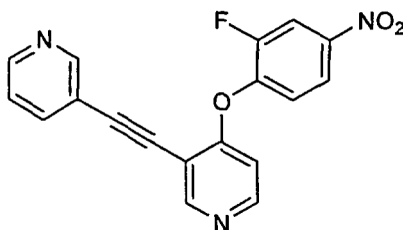
**B) 3-Fluoro-4-(3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)bencenammina**

- El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2-(2-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)piridina (30 mg, 0,090 mmol) de un modo similar al de la Etapa E del Ejemplo 35 dando el compuesto del epígrafe (20 mg) como un sólido marrón. EM (IEP⁺): m/z 306,20 (M + H)⁺.

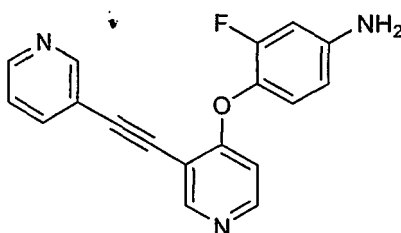
C) 1-(3-Fluoro-4-(3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

- El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-fluoro-4-(3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)bencenammina (19 mg, 0,062 mmol) y solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetil en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,50 ml, 0,15 mmol) de un modo similar al de la Etapa D del Ejemplo 33. La purificación de la mezcla de reacción por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 0-100 % de EtOAc / CH₂Cl₂ dio un sólido blanco que se convirtió en el clorhidrato de una forma similar a la Etapa D del Ejemplo 33 dando el compuesto del epígrafe (19 mg, 60%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 1,5, 12,7 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,75 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 485,17 (M + H)⁺.

Ejemplo 47

1-(3-Fluoro-4-(3-(2-(piridin-3-il)etnil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato**A) 3-(2-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)piridina**

Una mezcla de 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridina (Compuesto A del Ejemplo 33, 50 mg, 0,14 mmol) y 3-etnilpiridina (57 mg, 0,54 mmol), THF (1 ml) y Et₃N (1 ml) se desgasificó por vacío / purga con argón y se trató a su vez con CuI (3 mg, 0,016 mmol) y (Ph₃P)₄Pd (10 mg, 0,009 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C 45 minutos, se enfrió, se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado y la fase de EtOAc se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 0-1,5 % de MeOH / CH₂Cl₂ dio el compuesto del epígrafe (33 mg, 77%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61-8,57 (m, 2H), 8,45 (dd, 1H, J = 2,6, 10,7 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,7, 8,7 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 4,6, 8,1 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 5,6 Hz); EM (IEP⁺): m/z 336,19 (M + H)⁺.

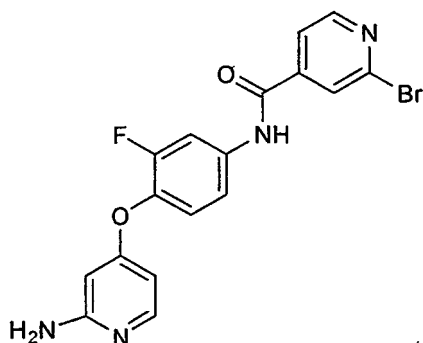
**B) 3-Fluoro-4-(3-(2-(piridin-3-il)etnil)piridin-4-iloxi)bencenamina**

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(2-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)piridina (30 mg, 0,090 mmol) de una forma similar a la Etapa E del Ejemplo 35 dando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón (25 mg, 93%). EM (IEP⁺): m/z 306,20 (M + H)⁺.

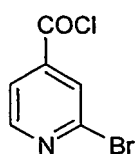
C) 1-(3-Fluoro-4-(3-(2-(piridin-3-il)etnil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-fluoro-4-(3-(2-(piridin-3-il)etnil)piridin-4-iloxi)bencenamina (22 mg, 0,072 mmol) y solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,50 ml, 0,15 mmol) de una forma similar a la Etapa D del Ejemplo 33. La purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 0-100 % de EtOAc / CH₂Cl₂ dio un sólido blanco que se convirtió en el clorhidrato de una forma similar a la Etapa D del Ejemplo 33 dando el compuesto del epígrafe (15 mg, 38%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 8,60 (dd, 1H, J = 5,6, 1,1 Hz), 8,45 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H, J = 8,8, 8,9 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,74 (s, 2H); EM (IEP⁺): 485,13 m/z.

Ejemplo 48



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-bromoisonicotinamida, sal del ácido trifluoroacético**



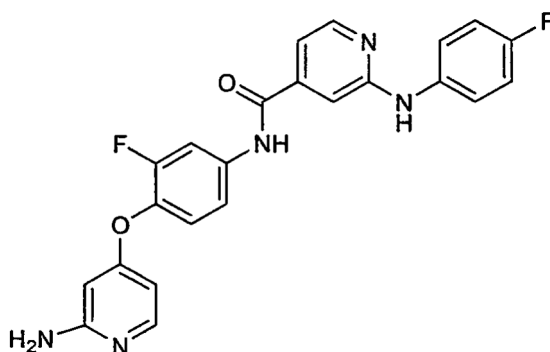
A) Cloruro de 2-bromo-isonicotinoilo

- 5 Una solución de ácido 2-bromo-isonicotínico (Lancaster, 70 mg, 0,34 mmol) en cloruro de tionilo (1,2 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el producto bruto de cloruro de 2-bromoisonicotinoilo se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación posterior.

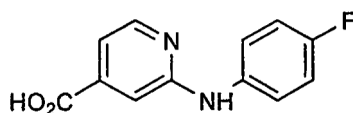
B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-bromo isonicotinamida

- 10 Al residuo anterior se añadió una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 70 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a ta y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa obteniendo el compuesto del epígrafe (75 mg, 45 %) como un sólido amarillo (sal TFA). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,89-8,04 (m, 4H), 7,71 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,51 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,72 (dd, 1H, *J* = 7,1, 2,2 Hz), 6,18 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz); EM (IEP⁺) *m/z* 403, 405 (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 49**

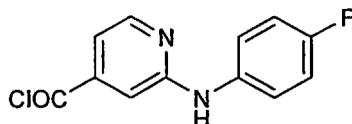


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenilamino) isonicotinamida, sal del ácido bis-trifluoroacético**



20 **A) Ácido 2-(4-fluorofenilamino)isonicotínico**

- 5 A una mezcla de ácido 2-fluoro-isonicotínico (Aldrich, 423 mg, 3,0 mmol) y 4-fluoroanilina (555 mg, 5,0 mmol) en DMF (18 ml) a ta se añadió NaH (500 mg de 60% en oil), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 75 min. Se añadió ácido acético (0,7 ml) a la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Al residuo se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (20 ml), se agitó durante 20 min y se filtró el sólido, se lavó con EtOAc y se secó obteniendo el producto deseado (600 mg, 50 %) como un sólido color castaño. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 7,69 (dd, 2H, $J = 8,8, 4,9$ Hz), 7,24 (s, 1H), 7,05 (dd, 2H, $J = 8,2, 6,0$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 233,3 (M + H) $^+$.



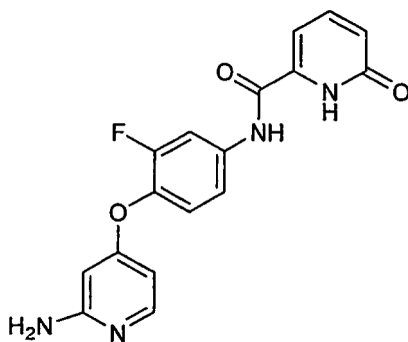
B) Cloruro de 2-(4-fluorofenilamino)isonicotinacilo

- 10 Una mezcla de ácido 2-(4-fluorofenilamino)isonicotínico (464 mg, 2,0 mmol) y cloruro de tionilo (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se concentró a vacío, y el producto bruto se usó directamente en la etapa siguiente.

C) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenilamino)isonicotinamida

- 15 Una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 450 mg, 2,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió lentamente a una solución de cloruro de acilo obtenida antes en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura de baño de hielo con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a ta durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron EtOAc (150 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase de EtOAc se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa obteniendo el compuesto del epígrafe (69 mg, 6,3 %) como un sólido amarillo (sal bis-TFA). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,92-7,07 (m, 11H), 6,68 (dd, 1H, $J = 7,1, 2,2$ Hz), 6,10 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 217,9 (M + H) $^+$.
- 20

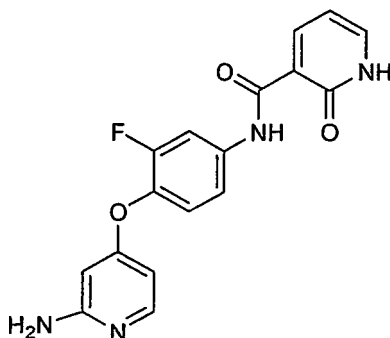
Ejemplo 50



- 25 **N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**

- A una solución de ácido 6-hidroxipicolínico (Aldrich, 28 mg, 0,20 mmol) y HOBt (28 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 ml) a ta se añadió EDCI.HCl (50 mg, 0,26 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 42 mg, 0,19 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (24 mg, 25 %) como un sólido marrón claro (sal TFA). RMN de ^1H (CD₃OD) δ 8,03 (dd, 1H, $J = 12,6, 2,2$ Hz), 7,79-7,36 (m, 5H), 6,85 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (dd, 1H, $J = 7,2, 4,4$ Hz), 6,22 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 341,3 (M + H) $^+$.
- 30

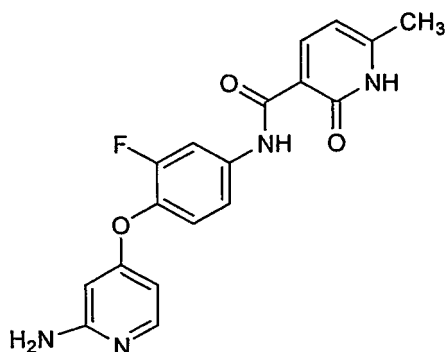
Ejemplo 51



***N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**

- 5 A una solución de ácido 2-hidroxinicotínico (Aldrich, 42 mg, 0,30 mmol) y HOBt (18 mg) en DMF (2 ml) a ta se
añadió EDCI.HCl (80 mg, 0,42 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del
Ejemplo 24, 65 mg, 0,30 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a ta. La purificación de la mezcla de
reacción por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (70 mg, 49 %) como un sólido de color beige (sal
TFA). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,59 (dd, 1H, $J = 7,1, 2,2$ Hz), 8,03 (dd, 1H, $J = 12,6, 2,2$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz),
7,75 (dd, 1H, $J = 6,6, 2,2$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,32 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (m, 2H), 6,21 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz);
10 EM (IEP $^+$) m/z 341,2 (M + H) $^+$.

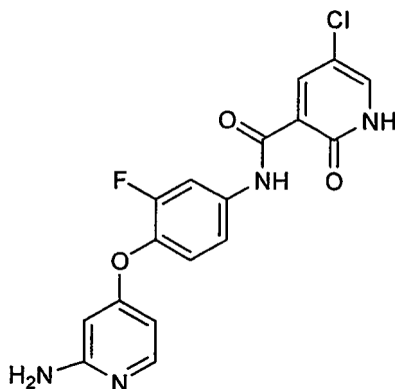
Ejemplo 52



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**

- 15 A una solución de ácido 2-hidroxi-6-metilnicotínico (Lancaster, 72 mg, 0,47 mmol) y HOBt (50 mg) en DMF (5 ml) a
ta se añadió EDCI.HCl (130 mg, 0,68 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del
Ejemplo 24, 110 mg, 0,50 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. La purificación de la mezcla de
reacción por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (125 mg, 55 %) como un sólido de color beige (sal
TFA). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,46 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,03 (dd, 1H, $J = 12,7, 2,8$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,44
20 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (dd, 1H, $J = 7,7, 2,7$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,21 (d, 1H,
 $J = 2,8$ Hz), 2,40 (s, 3H); EM (IEP $^+$) m/z 355,2 (M + H) $^+$.

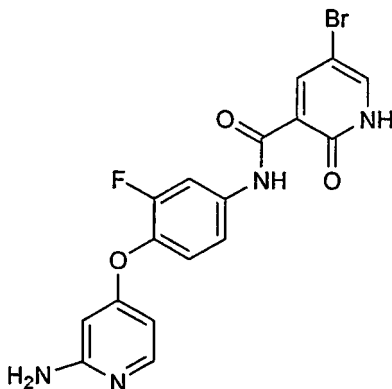
Ejemplo 53



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**

A una solución de ácido 2-hidroxi-5-cloronicotínico (Avocado, 87 mg, 0,50 mmol) y HOBt (40 mg) en DMF (4 ml) a ta se añadió EDCI.HCl (130 mg, 0,68 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 110 mg, 0,50 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (115 mg, 45 %) como un sólido de color beige (sal TFA). RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,50 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 8,03 (dd, 1H, $J = 12,6, 2,1$ Hz), 7,84 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (dd, 1H, $J = 7,2, 2,2$ Hz), 6,21 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 375,1, 377,1 ($M + H$) $^+$.

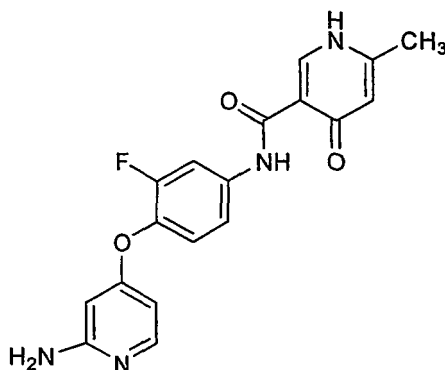
Ejemplo 54



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**

A una solución de ácido 2-hidroxi-5-bromo-Nicotínico (147 mg, 0,67 mmol, Syn. Comm., 1989, 19, 553-559) y HOBt (30 mg) en DMF (4 ml) a ta se añadió EDCI.HCl (160 mg, 0,83 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 147 mg, 0,67 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del epígrafe (120 mg, 33 %) como un sólido de color beige (sal TFA). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,22 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,12-7,46 (m, 5H), 6,68 (dd, 1H, $J = 7,2, 2,2$ Hz), 6,14 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 419 / 421 ($M+H$) $^+$.

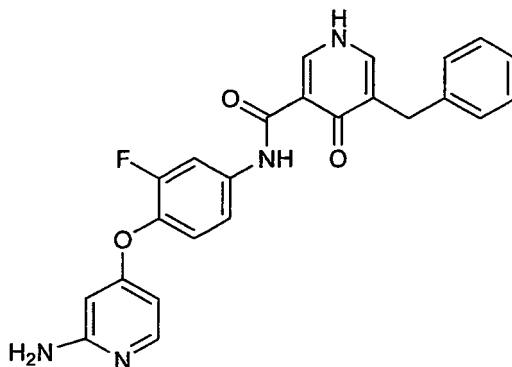
Ejemplo 55



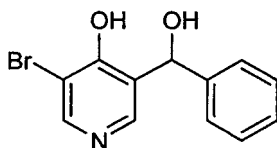
***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**

5 A una solución de ácido 4-hidroxi-6-metil-Micotínico (Wako, 77 mg, 0,50 mmol) y HOBt (50 mg) en DMF (5 ml) a ta se añadió EDCI.HCl (130 mg, 0,68 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 110 mg, 0,50 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, y luego se calentó a 75 °C durante 1,5 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta ta la purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del epígrafe (70 mg, 29 %) como un sólido blanco (sal TFA). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,22 (s ancho, 1H), 12,53 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,04 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 7,95 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,82 (s, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H, *J* = 7,7, 2,7 Hz), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz); EM (IEP⁺) *m/z* 355,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 56

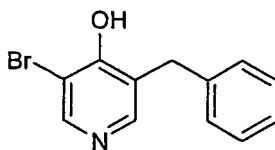


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-bencil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**

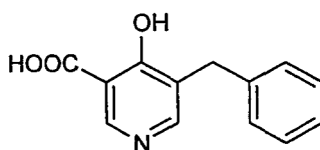


A) 3-Bromo-5-(hidroxi(fenil)metil)piridin-4-ol

15 A una mezcla heterogénea de 3,5-dibromo-4-hidroxipiridina (2,53 g, 10 mmol, preparada siguiendo el procedimiento de Synthesis, 2001, 14, 2175-2179) en THF anhidro (20 ml) a -78 °C bajo atmósfera de Ar se añadió solución de bromuro de fenilmagnesio (11 ml de solución 1 M en THF, 11 mmol). Después de agitar durante 15 minutos se añadió solución de *n*-BuLi (5,5 ml de solución 2 M en ciclohexano), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C bajo atmósfera de argón. A esta mezcla se añadió benzaldehído (2,15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h-78°C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo HOAc (3 ml) y TFA (3 ml), se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc/MeOH // 750:250:50 seguido por hexano/EtOAc/MeOH/Et₃N // 460:460:50:10 proporcionando el producto deseado (2,85 g, 91 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,20 (m, 5H), 5,94 (s, 1H); EM (IEP⁺) *m/z* 280, 282 (M + H)⁺.

**B) 3-Bencil-5-bromopiridin-4-ol**

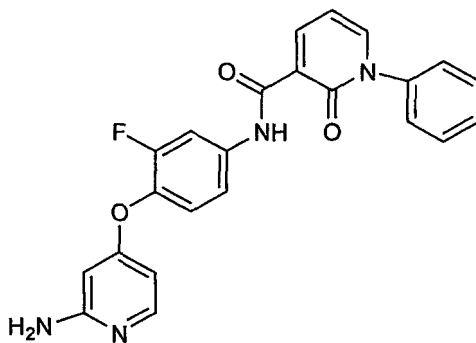
Una mezcla de 3-bromo-5-(hidroxi(fenil)metil)piridin-4-ol (2,55g, 91 mmol), TFA (16 ml) y Et₃SiH en CH₂Cl₂ (30 ml) se agitó a ta durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc/MeOH // 600:300:50 seguido por hexano/EtOAc/MeOH // 400:400:50:10 proporcionando un producto impuro se trituró con una pequeña cantidad de MeOH y Et₂O obteniendo el producto deseado (255 mg, 10 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,75 (s ancho, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26-7,14 (m, 5H), 2,49 (s, 2H).

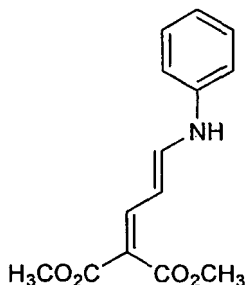
**C) Ácido 5-bencil-4-hidroxinicotínico**

A una solución de 3-bencil-5-bromopiridin-4-ol (220 mg, 0,83 mmol) en THF anhidro (8 ml) a -78 °C bajo atmósfera de argón se añadió solución de MeLi (0,61 ml de solución 1,5 M en THF, 0,92 mmol). Después de agitar durante 5 minutos se añadió solución de n-BuLi (0,5 ml de solución 2 M en ciclohexano, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a -78 °C bajo atmósfera de argón. Se burbujeó dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción durante 20 min a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó entonces añadiendo HOAc (2 ml), se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando el producto deseado (100 mg, 35 %) como un sólido blanco (sal TFA). RMN de ¹H (DMF-d₇) δ 12,99 (s ancho, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,35-7,19 (m, 5H), 3,90 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 230,1 (M + H)⁺.

D) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-bencil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético

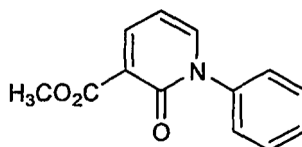
A una solución de ácido 4-hidroxi-5-bencilnicotínico (35 mg, 0,15 mmol) y HOBt (30 mg) en DMF (2,5 ml) a ta se añadió EDCI.HCl (80 mg, 0,42 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 35 mg, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 40 h a ta. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (35 mg, 43 %) como una sal sólida de TFA blanca. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,25 (s ancho, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 13,2, 2,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,52-7,19 (m, 7H), 6,72 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 6,15 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,81 (s, 2H), 3,51 (s ancho, 2H); EM (EPD) m/z 431,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 57**N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**



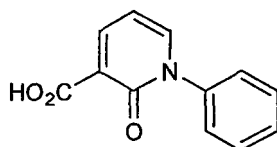
A) (E)-2-(3-(Fenilamino)alilideno)malonato de dimetilo

5 A una solución de éster dimetílico del ácido 2-(3-metoxialilideno)malónico (Acros Organics, 200 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a ta se añadió anilina (300 mg, 3,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 8,5 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (150 mg, 57 %) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,16 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 8,06 (t, 1H, J = 12,7 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,30 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,35 (t, 1H, J = 12,1 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).



10 **B) 2-Oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo**

15 A una solución del producto de anilina obtenido antes (130 mg, 0,50 mmol) en metanol (8 ml) a ta se añadió NaH (50 mg de NaH al 60% en aceite, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió ácido acético (0,3 ml) a la mezcla, se concentró hasta un volumen de ~4 ml, y la purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado (105 mg, 92 %) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CD $_3$ OD) δ 8,30 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,57-7,38 (m, 5H), 6,53 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 3,84 (s, 3H); EM (IEP $^+$) m/z 230,3 (M + H) $^+$.



C) Ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

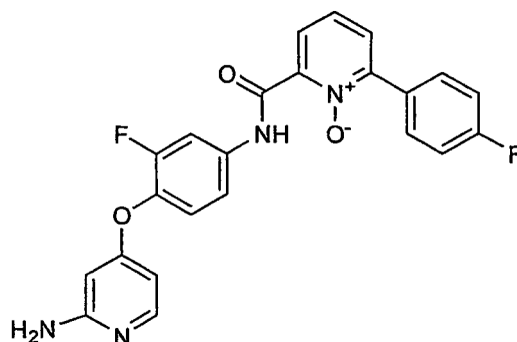
20 Una mezcla de 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (70 mg, 0,31 mmol) y LiOH (40 mg) en metanol (6 ml) y agua (1 ml) se agitó a ta durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron EtOAc (50 ml) y HCl 1 N ac (15 ml). Se separó la fase de EtOAc, se secó sobre MgSO $_4$ y se concentró a vacío proporcionando el producto (55 mg, 83 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (DMF- d_7) δ 11,77 (s ancho, 1H), 8,57 (dd, 1H, J = 7,4, 2,0 Hz), 8,26 (dd, 1H, J = 6,6, 1,6 Hz), 7,64-7,55 (m, 5H), 6,88 (t, 1H, J = 7,0 Hz); EM (IEP $^+$) m/z 216,2 (M + H) $^+$.

D) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

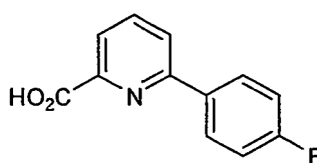
25 A una solución de ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (36 mg, 0,17 mmol) y HOBt (18 mg) en DMF (3 ml) a ta se añadió EDCI.HCl (45 mg, 0,23 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 36 mg, 0,17 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del epígrafe (32 mg, 36 %) como un sólido de color beige (sal TFA). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 13,35 (s ancho, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, J = 7,3, 2,1 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 6,6, 2,1 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,54-7,36 (m, 6H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,08 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,55 (s ancho, 1H); EM (IEP $^+$) m/z 417,2 (M + H) $^+$.

30

Ejemplo 58

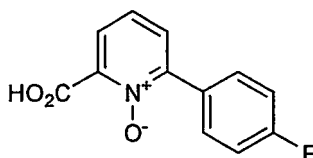


***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)piridil-*N*-óxido-amida, sal del ácido trifluoroacético**



A) Ácido 6-(4-fluorofenil)picolínico

- 5 Una solución de ácido 2-bromo-picolínico (Aldrich, 2,02 g, 10 mmol) en DME que contenía 4 ml de Na₂CO₃ acuoso al 10% se purgó con Ar gas. A esta mezcla se añadió Pd(PPh₃)₄ seguido por 2-(4-fluorofenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (Aldrich, 2,40 g, 11,5 mmol) y EtOH (20 ml), y la mezcla se purgó con Ar gas. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h en un tubo sellado. Se añadió más ácido 2-bromo-picolínico (900 mg) y Pd(PPh₃)₄, y después de purgar con Ar gas se calentó a 100 °C durante 4,5 h. Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a la reacción y la mezcla se concentró a vacío. Se añadió MeOH (150 ml) al residuo y el material insoluble se filtró, y la solución de filtrado se concentró a vacío. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH // 900:100 seguido por EtOAc/MeOH/HOAc // 700:1500:50 proporcionó el producto deseado (1,0 g, 40 % en base al material de partida borinano) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,01 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,73 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,13 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz); EM (IEP⁺) *m/z* 234 (*M* + H)⁺.



B) *N*-óxido del ácido 6-(4-fluorofenil)picolínico

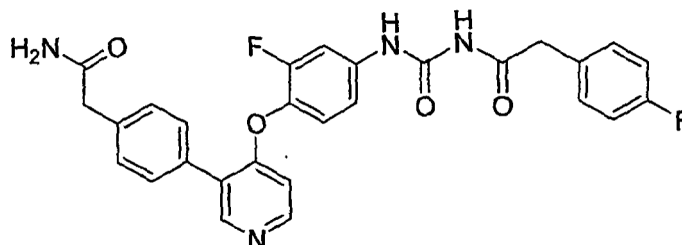
- 20 Una mezcla de derivado del ácido picolínico (1,0 g, 4,6 mmol), Na₂HPO₄ (1,2 g) y *m*-CPBA (1,1 g, -70 % de Aldrich) en CH₂ClCH₂Cl (30 ml) se agitó a ta durante 2 h. Se añadió más Na₂HPO₄ (0,8 g) y *m*-CPBA (1,0 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h a ta. Se añadió más Na₂HPO₄ (0,5 g) y *m*-CPBA (0,5 g) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante la noche. Se añadieron CHCl₃ (160 ml) y solución acuosa 2 N de HCl (50 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH /HOAc // 700:240:60 obteniendo el producto deseado que estaba contaminado con *m*-CPBA. Este material impuro se purificó por HPLC preparativa obteniendo el producto deseado (175 mg, 16 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMF-*d*₇) 8,45 (dd, 1H, *J* = 8,3, 2,2 Hz), 8,15 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 8,13-8,00 (m, 4H), 7,45 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz).

C) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)piridil-*N*-óxido-amida, sal del ácido trifluoroacético

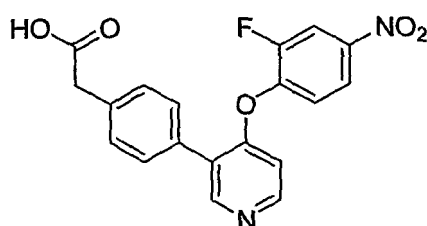
- 30 A una solución de *N*-óxido del ácido 6-(4-fluorofenil)picolínico (23 mg, 0,1 mmol) y HOBt (10 mg) en DMF (2 ml) a ta se añadió EDCI.HCl (30 mg, 0,16 mmol) seguido por 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 22 mg, 0,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del epígrafe (25 mg, 46 %) como un sólido blanco (sal TFA). RMN de ¹H (DMF-*d*₇) δ 14,00 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,2 Hz), 8,15 (dd, 1H, *J* = 12,8, 2,4 Hz), 8,08 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,99-7,37 (m, 9H), 6,72 (dd, 1H, *J* = 7,0, 2,4 Hz), 6,32 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 3,7 (s ancho, 2H); EM

(IEP⁺) m/z 417,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 59



1-(4-(3-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato



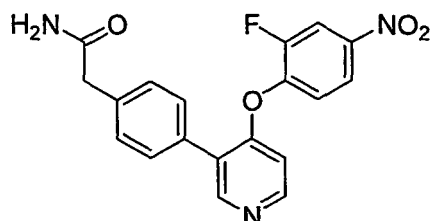
5

A) Ácido 2-(4-(4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)fenil)acético

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-yodopiridina (Compuesto A del Ejemplo 33, 120 mg, 0,33 mmol), ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (Frontier Scientific, 131 mg, 0,50 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (Strem Chemicals, 38 mg, 0,033 mmol), y carbonato sódico (245 mg, 2,3 mmol). El matraz se llenó con nitrógeno y luego se cargó con dioxano y agua (1 ml cada uno). Después de agitar a 80 °C durante 10 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% de MeOH / EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (120 mg, 99%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,22 (dd, 1H, J = 10,4, 2,8 Hz), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,54 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 3,56 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 369,16 (M + H)⁺.

10

15



B) 2-(4-(4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con ácido 2-(4-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)fenil)acético (50 mg, 0,136 mmol), HOBT (46 mg, 0,34 mmol), y EDCI (65 mg, 0,34 mmol). El matraz se llenó con nitrógeno y luego se añadió DMF (1 ml). Después de agitar a ta durante 1 h, la solución se enfrió hasta 0 °C y luego se cargó con hidróxido amónico (0,5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se diluyó entonces con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (20% de MeOH / EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (33 mg, 66%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 10,4, 2,4 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,28 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,44 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 368,18 (M+H)⁺.

20

25

C) 1-(4-(3-(4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

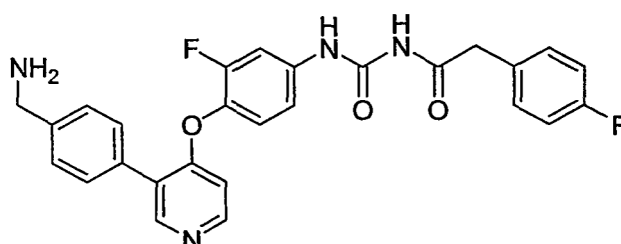
Una solución de 2-(4-(4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida (33 mg, 0,09 mmol) en THF (0,8 ml) y metanol (1,2 ml) se trató con Polvo de cinc (59 mg, 0,9 mmol) seguido por cloruro amónico (48 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y se filtró entonces a través de una delgada almohadilla de Celite® con metanol. El

30

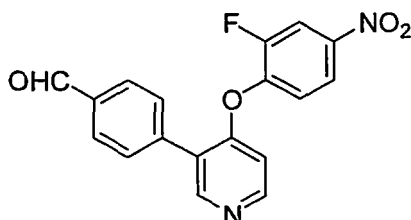
filtrado se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío dando el producto bruto (25 mg, 82%) como un aceite amarillo que era lo suficientemente puro para usar en la etapa siguiente sin purificación posterior. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,49 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,32 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,82 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,44 (qd, 1H, $J = 12,8, 2,8$ Hz), 3,48 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 338,25 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

La amina anterior se disolvió en THF (1 ml) y luego se cargó con isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (Compuesto D del Ejemplo 11, 250 μl , 0,074 mmol, 0,3 M en tolueno). Después de agitar a ta durante 1 h, la reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de MeOH / EtOAc) dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El sólido se disolvió en dioxano (2 ml) y se enfrió hasta 0 $^\circ\text{C}$. Se añadió HCl anhidro (2 ml, 1 N en éter). Después de agitar a 0 $^\circ\text{C}$ durante 5 min, la solución se concentró a vacío. La sal HCl resultante se liofilizó en acetonitrilo / agua dando el compuesto del epígrafe (23 mg, 57%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,79 (dd, 1H, $J = 12,8, 2,4$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,11 (t, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 3,70 (s, 2H), 3,40 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 517,19 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 60

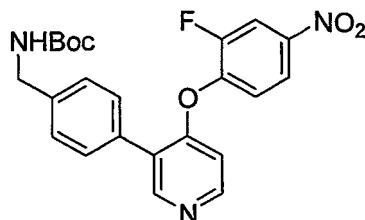


1-(4-(3-(4-(Aminometil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético



A) 4-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)benzaldehído

Se preparó de una forma similar a la Etapa A del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (86%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 9,92 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,12 (dd, 1H, $J = 10,3, 2,6$ Hz), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,90 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,35 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J = 6$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 339,19 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



B) 4-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il) benzilcarbamato de terc-butilo

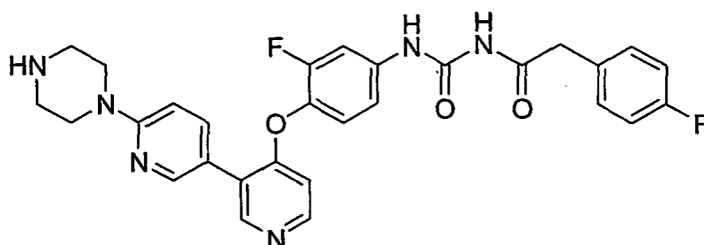
A 4-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)benzaldehído (81 mg, 0,24 mmol) en metanol (2 ml) se añadió acetato amónico (185 mg, 2,4 mmol) seguido por cianoborohidruro sódico (16 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h y luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El producto bruto se disolvió en diclorometano (2 ml) y luego se añadieron

secuencialmente trietilamina (50 μ l, 0,36 mmol), DMAP (punta de espátula), y di-carbonato de *tert*-butilo (Aldrich, 57 mg, 0,26 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y se purificó entonces directamente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (13 mg, 12%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,09 (dd, 1H, $J = 6,1, 2,6$ Hz), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,26 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,25 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,16 (s, 2H), 1,35 (s, 9H); EM (IEP^+) m/z 440,19 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

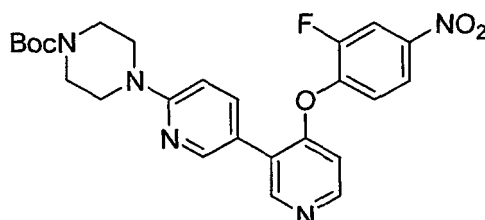
C) 1-(4-(3-(4-(Aminometil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59. Después de la formación de la acilurea, se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml). Después de agitar a ta durante 5 min, la reacción se concentró a vacío. El residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por HPLC prep. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío para eliminar el metanol. Se añadió tolueno y luego se concentró (2×5 ml). El sólido resultante se liofilizó en acetonitrilo / agua dando la sal TFA del compuesto del epígrafe (6 mg, 25%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 12,4$ Hz), 7,67 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,51 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4,03 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); EM (IEP^+) m/z 489,18 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 61

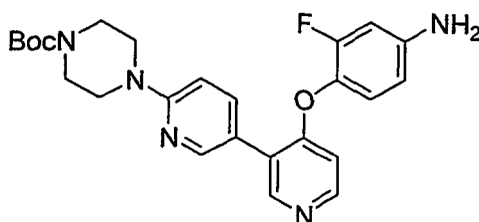


1-(3-Fluoro-4-(3-(6-(piperazin-1-yl)piridin-3-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato



A) 4-(5-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó de una forma similar a la Etapa A del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (87%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,36 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,24 (dd, 1H, $J = 10,4, 2,8$ Hz), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,61-3,59 (m, 4H), 3,56-3,54 (m, 4H), 1,50 (s, 9H); EM (IEP^+) m/z 496,23 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



B) 4-(5-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

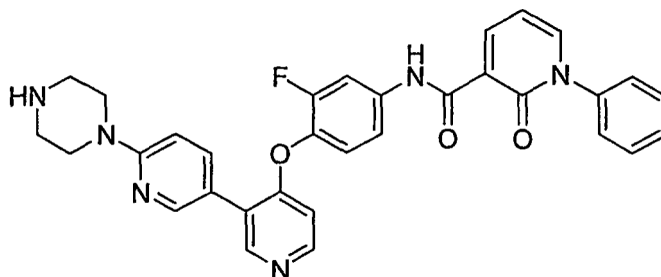
Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (96%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,18 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,48 (dd, 1H, $J = 12,8, 2,8$ Hz), 6,44-6,41 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 8H),

1,38 (s, 9H); EM (IEP⁺) m/z 466,25 (M + H)⁺.

C) 1-(3-Fluoro-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (28%) como la sal HCl. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,16 (dd, 1H, J = 8,8, 2 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 12,8, 2 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,27-7,18 (m, 3H), 3,98 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,23 (m, 4H); EM (IEP⁺) m/z 545,19 (M + H)⁺.

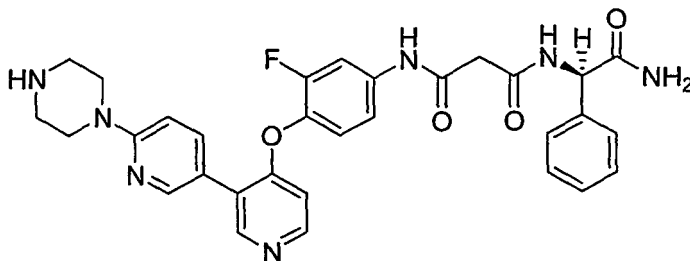
Ejemplo 62



N-(3-Fluoro-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato

A 4-(5-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto B del Ejemplo 61, 32 mg, 0,069 mmol) en THF / DMF (1 ml de cada) se añadió ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Compuesto C del Ejemplo 57, 15 mg, 0,069 mmol), DIPEA (60 ul, 0,35 mmol), luego TBTU (Fluka, 33 mg, 0,10 mmol). Después de agitar a ta durante 18 h, la reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con solución acuosa al 10% de cloruro de litio (2 x 5 ml) seguido por solución saturada de bicarbonato sódico (1x5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en éter, se enfrió hasta 0 °C, y se trató con HCl 4 N en dioxano (5 ml). La solución se dejó calentar hasta ta y luego se agitó a ta durante 2 h. La solución se concentró a vacío y el producto bruto resultante se purificó por HPLC prep. Las fracciones apropiadas se concentraron para eliminar el metanol y luego se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en THF (2 ml), se enfrió hasta 0 °C, y se trató con HCl 1N en éter (0,5 ml). Después de agitar a 0 °C durante 5 min, la mezcla se concentró. El sólido blanco resultante se liofilizó en acetonitrilo / agua dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (26 mg, 56%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,53 (dd, 1H, J = 7,2, 2 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 6,4, 2 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,54-7,46 (m, 7H), 7,20 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,12 (m, 4H); EM (IEP⁺) m/z 545,19 (M + H)⁺.

Ejemplo 63



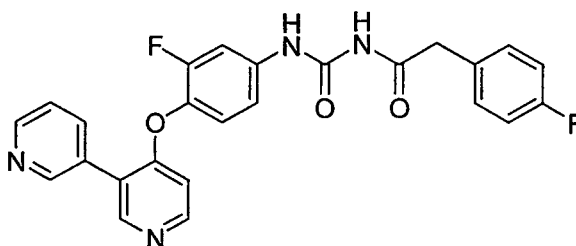
N¹-((R)-2-Amino-2-oxo-1-feniletíl)-N³-(3-fluoro-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)piridin-4-iloxi)fenil)malonamida, sal clorhidrato

A 4-(5-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto B del Ejemplo 61, 32 mg, 0,069 mmol) en THF (1 ml) se añadió DIPEA (60 ul, 0,35 mmol) y luego 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (Aldrich, 10 ul, 0,076 mmol). Después de agitar a ta durante 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. El aceite amarillo resultante (65 mg) se disolvió en THF (2 ml) y luego se cargó con solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml). La solución se agitó a ta durante 6 h. La solución se concentró para eliminar el THF y luego se acidificó hasta pH 4-5 con solución acuosa 1 N de HCl. El sólido se recogió por filtración a vacío y se lavó con agua

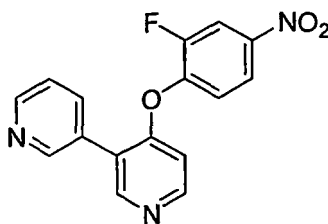
dando el ácido correspondiente como un sólido blanco (30 mg, 78% 2 etapas). EM (IEP⁺) m/z 552,21 (M + H)⁺.

El ácido anterior se acopló con D(-)-fenilglicinamida (Bachem) usando TBTU como se ha descrito antes dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (32%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,31-7,22 (m, 5H), 7,06 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 5,34 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,12 (m, 4H); EM (IEP⁺) m/z 584,25 (M + H)⁺.

Ejemplo 64

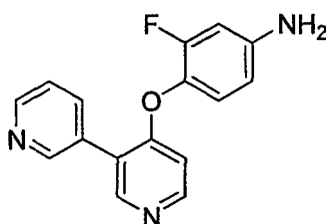


1-(3-Fluoro-4-(3-(piridin-3-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato



A) 3-(4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)piridina

Se preparó de una forma similar a la Etapa A del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,83 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 10,4, 2,8 Hz), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,72-7,55 (m, 1H), 7,53 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 6 Hz); EM (IEP⁺) m/z 312,15 (M + H)⁺.



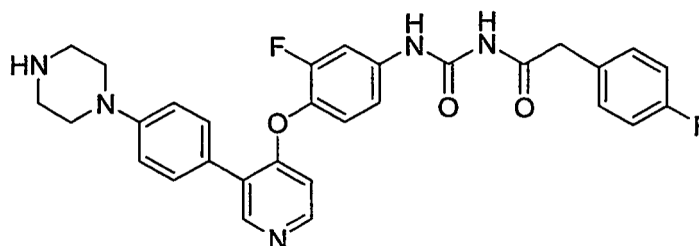
B) 3-Fluoro-4-(3-(piridin-3-il)piridin-4-iloxi)bencenamina

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. EM (IEP⁺) m/z 282,12 (M + H)⁺.

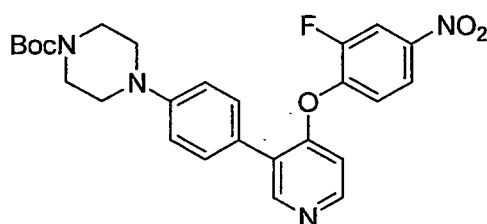
C) 1-(3-Fluoro-4-(3-(piridin-3-il)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (rendimiento combinado para las Etapas B y C 47%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,16 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,08 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H, J = 5,2, 1,2 Hz), 8,78 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,60 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 3,82 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 461,16 (M + H)⁺.

Ejemplo 65

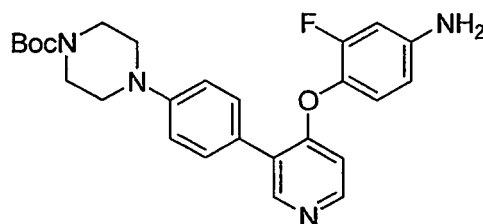


1-(3-Fluoro-4-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal triclórhidrato



A) 4-(4-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Se preparó de una forma similar a la Etapa A del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,08 (dd, 1H, $J = 12,4$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H), 1,10 (s, 9H); EM (IEP^+) m/z 495,23 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.



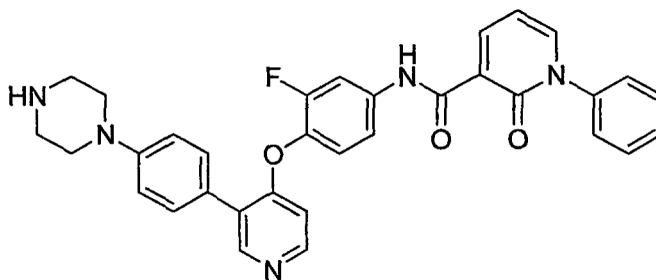
10 **B) 4-(4-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (rendimiento combinado para las Etapas A y B 94%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,83 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,48 (dd, 1H, $J = 12,8$, 2,4 Hz), 6,43-6,41 (m, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,11-3,09 (m, 4H), 1,16 (s, 9H); EM (IEP^+) m/z 465,24 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

15 **C) 1-(3-Fluoro-4-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea**

- Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (37%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,01 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 4H), 7,03 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 3,70 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,15 (m, 4H); EM (IEP^+) m/z 544,26 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

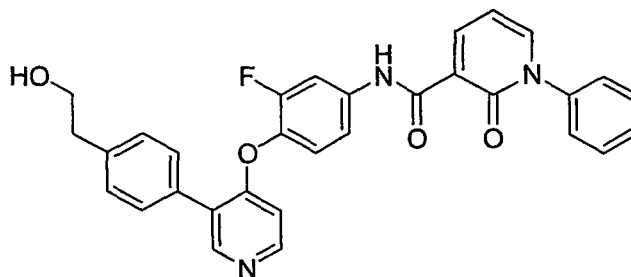
Ejemplo 66



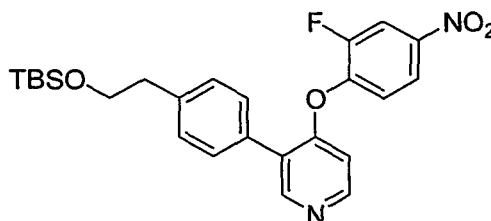
N-(3-Fluoro-4-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal triclorhidrato

- 5 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 62 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (43%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H, $J = 6,8$, 2,4 Hz), 8,04 (dd, 1H, $J = 11,6$, 2 Hz), 7,61 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,55-7,45 (m, 7H), 7,15 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,61 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,44 (m, 4H), 3,15 (m, 4H); EM (IEP $^+$) m/z 562,36 (M + H) $^+$.

Ejemplo 67

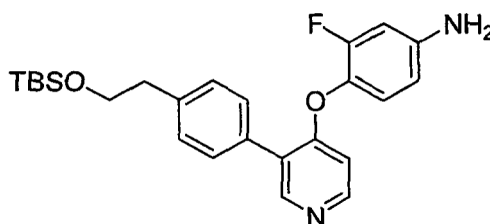


- 10 **N-(3-Fluoro-4-(3-(4-(2-hidroxietil)fenil)piridin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**



A) 3-(4-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)fenil)-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridina

- 15 Se preparó de una forma similar a la Etapa A del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (77%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD $_3$ OD δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,27 (dd, 1H, $J = 12$, 4 Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,58 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,36 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,91 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,90 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 0,90 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); EM (IEP $^+$) m/z 469,25 (M + H) $^+$.



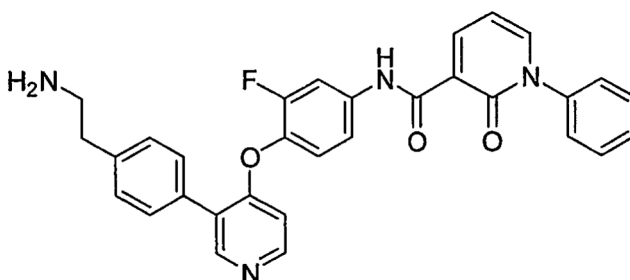
B) 3-(4-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)fenil)-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridina

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (76%) como un aceite amarillo pálido. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,36 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,95 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,90 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 2,89 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); EM (IEP $^+$) m/z 439,26 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

5 **C) *N*-(3-Fluoro-4-(3-(4-(2-hidroxietil)fenil)piridin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 62. Después de la formación de la amida, el aceite amarillo resultante se disolvió en THF (2 ml) y luego se trató con TBAF (Aldrich, 180 μl , 1 M en THF) a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó sucesivamente con agua y salmuera (5 ml de cada), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de metanol / EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (72%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,59 (dd, 1H, $J = 7,6, 2,0$ Hz), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 5H), 7,41 (d, 2H, $J = 6,7$ Hz), 7,29 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,26 (m, 1H), 7,13 (t, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,69 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,64 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,73 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,82 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 522,27 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

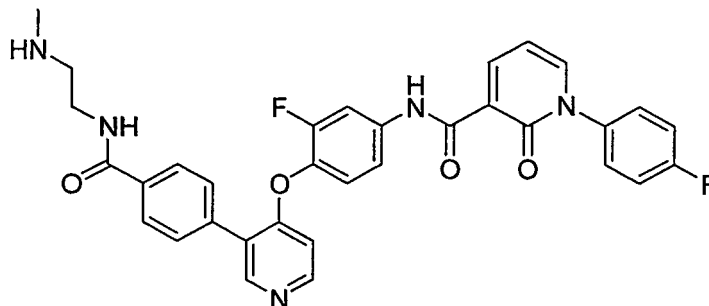
Ejemplo 68



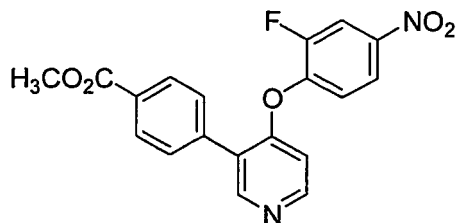
15 ***N*-(4-(3-(4-(2-Aminoetil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal diclorhidrato**

A *N*-(3-fluoro-4-(3-(4-(2-hidroxietil)fenil)piridin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto C del Ejemplo 67, 40 mg, 0,077 mmol) en THF (1 ml) se añadió DIPEA (27 μl , 0,154 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (Aldrich, 7 μl , 0,092 mmol). Después de agitar a ta durante 30 min, la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de etanol y se transfirió a un tubo de presión. Se añadió hidróxido amónico (7 ml) y el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 8 h. Después de enfriar hasta ta, la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), luego con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. Las fracciones apropiadas se concentraron para eliminar el metanol y se basificaron con solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se disolvió en dioxano (2 ml) y cargaron con HCl 1N en éter (1 ml). La solución se concentró y el sólido resultante se liofilizó en acetonitrilo / agua dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (24 mg, 53%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,09 (dd, 1H, $J = 6,4, 2$ Hz), 8,03 (m, 1H), 7,64 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 7,63 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 6H), 7,38 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 521,27 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 69

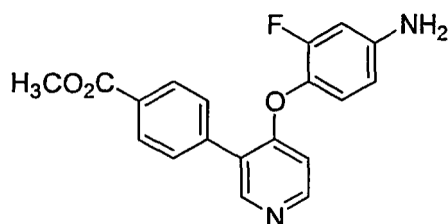


35 ***N*-(4-(3-(4-((2-Metilamino)etil)carbamoil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal diclorhidrato**



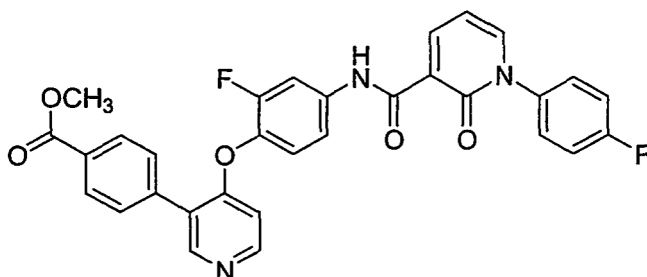
A) 4-(4-(2-Fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo

Se preparó de una forma similar a la Etapa A del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (77%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,22 (dd, 1H, $J = 10,4, 2,8$ Hz), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,10 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,97 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,93 (s, 3H); EM (IEP^+) m/z 369,22 ($M + H$) $^+$.



B) 4-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (99%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,01 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,85 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,48 (dd, 1H, $J = 12,8, 2,4$ Hz), 6,43 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 3,82 (s, 3H); EM (IEP^+) m/z 339,28 ($M + H$) $^+$.



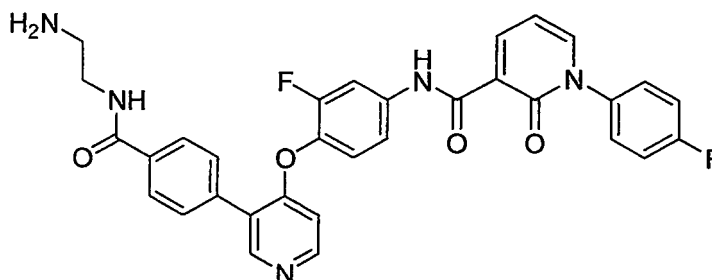
C) 4-(4-(2-Fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 62 dando el compuesto del epígrafe (81%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,66 (dd, 1H, $J = 7,2, 2$ Hz), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,13 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz), 3,94 (s, 3H); EM (IEP^+) m/z 554,21 ($M + H$) $^+$.

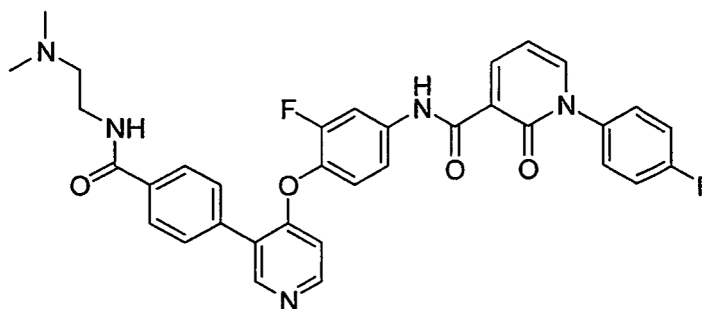
D) N-(4-(3-(4-((2-(Metilamino)etil)carbamoil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Al éster anterior (159 mg, 0,29 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH acuoso 1 N (5 ml). Después de agitar a ta durante 20 h, la reacción se concentró para eliminar el THF. La solución acuosa se acidificó hasta pH 4 con HCl acuoso 1 N. El ácido se recogió por filtración y se lavó con agua dando el producto deseado (144 mg, 92%) como un sólido color castaño. EM (IEP^+) m/z 540,21 ($M + H$) $^+$.

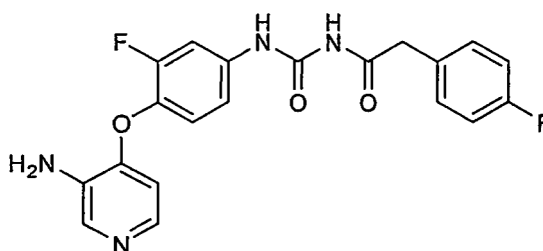
La amida se preparó como se ha descrito antes usando TBTU dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (62%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 2H), 8,68-8,64 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H, $J = 6,4, 2$ Hz), 8,16 (m, 1H), 8,11 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,90 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,60-7,47 (m, 4H), 7,16 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,80 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 3,64 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,17 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,65 (s, 3H); EM (IEP^+) m/z 596,37 ($M + H$) $^+$.

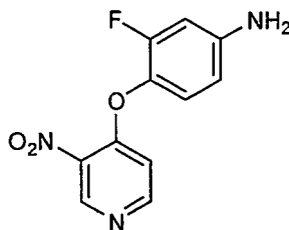
Ejemplo 70**N-(4-(3-(4-((2-Aminoetil)carbamoil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal diclorhidrato**

- 5 Se preparó de una forma similar al Ejemplo 69 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,87-8,85 (m, 2H), 8,64 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 8,59 (dd, 1H, $J = 7,6, 2,4$ Hz), 8,16 (dd, 1H, $J = 6,8, 2,4$ Hz), 8,10 (m, 1H), 8,06 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 8,00 (s ancho, 2H), 7,85 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,13 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,75 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 582,32 (M + H) $^+$.

10 **Ejemplo 71****N-(4-(3-(4-((Dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal diclorhidrato**

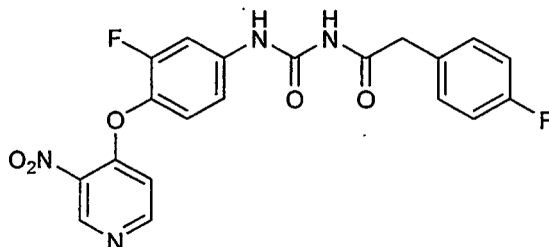
- 15 Se preparó de una forma similar al Ejemplo 69 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (56%) como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 1H), 8,87 (s ancho, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H, $J = 6,8, 2,4$ Hz), 8,02 (m, 1H), 7,99 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,47-7,34 (m, 4H), 6,99 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,67 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); EM (IEP $^+$) m/z 610,30 (M + H) $^+$.

Ejemplo 72**1-(4-(3-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea**



A) 3-Fluoro-4-(3-Mitropiridin-4-iloxi)bencenamina

A 4-amino-2-fluorofenol (véase la Etapa A del Ejemplo 19, 127 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 ml) a ta bajo nitrógeno se añadió hidruro sódico (80 mg, 2 mmol, 60%). Después de agitar a ta durante 10 min, se añadió clorhidrato de 4-cloro-3-Mitropiridina (Lancaster, 195 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se diluyó entonces con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua, solución acuosa al 10% de cloruro de litio y luego salmuera (1 × 30 ml de cada). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc dando el compuesto del epígrafe (150 mg, 60%) sólido amarillo-Naranja. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 13,2, 2,4 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 9,2, 2,4 Hz), 5,61 (s, 2H); EM (IEP)⁺ m/z 250,18 (M⁺ H)⁺.



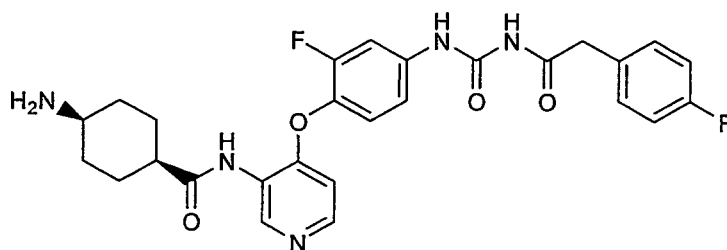
B) 1-(3-Fluoro-4-(3-Mitropiridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Una solución de 3-fluoro-4-(3-Mitropiridin-4-iloxi)bencenamina (158 mg, 0,63 mmol) en THF (3 ml) se trató con una solución de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 1,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego a 50 °C durante 5 min. La mezcla se concentró y el residuo se trató con DMF (15 ml) y SiO₂ (150 mg) y la mezcla se concentró hasta sequedad a vacío y se aplicó a una columna de SiO₂. La columna eluyó con EtOAc al 20-60 % / hexanos dando el producto, que se purificó adicionalmente por trituración con éter isopropílico dando un sólido amarillo pálido (120 mg, 25%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,18 (dd, 2H, J = 8,6, 8,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 3,76 (s, 2H).

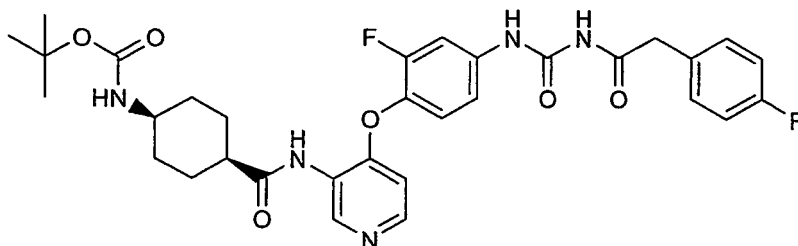
C) 1-(4-(3-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Se sometió una suspensión de 1-(3-fluoro-4-(3-Mitropiridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (125 mg, 0,29 mmol) en MeOH / THF 3:1 (20 ml) se sometió a hidrogenación sobre Pt₂O (50 mg) usando H₂ de un globo de látex durante 6 h. El catalizador se separó por filtración con la ayuda de Celite® y el filtrado se concentró dando el compuesto del epígrafe (85 mg, 74%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 2,5, 13,2 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 3H), 6,42 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,26 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); EM (IEP)⁺: m/z 399,35 (M + H)⁺.

Ejemplo 73



1-(4-(3-((1S,4S)-4-Aminociclohexanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético



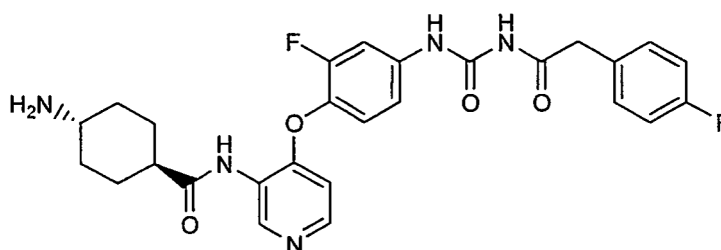
A) (1S,4S)-4-((4-(2-Fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)carbamoil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

Una solución de ácido *N*-Boc-cis-1,4-diaminociclohexanocarboxílico (Chem-Imprex International, 24 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) se enfrió hasta 0 °C, y se trató con Et₃N y luego con cloroformato de isobutilo. Después de 5 min, la mezcla se trató con una solución de 1-(4-(3-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (Compuesto C del Ejemplo 72, 27 mg, 0,068 mmol) en THF (0,5 ml) y continuó la agitación a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase de EtOAc se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 50-100 % / hexanos dio el compuesto del epígrafe (13 mg, 21%) como un sólido blanco. EM (IEP⁺): m/z 624,25 (M + H)⁺.

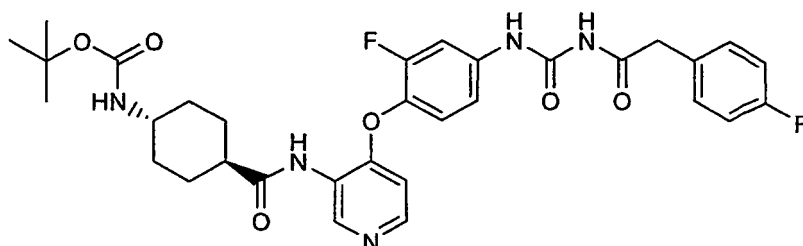
B) 1-(4-(3-((1S,4S)-4-Aminociclohexanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

Una solución de (1S,4S)-4-((4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)carbamoil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (10 mg, 0,016 mmol) en MeOH anhidro (0,5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con HCl 4 M / 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h y luego a temperatura ambiente durante 20 min y finalmente se concentró a vacío dando el producto bruto. La purificación del residuo por HPLC preparativa (Columna A) dio el compuesto del epígrafe (4 mg, 33%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 2,1, 12,7 Hz), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,19-7,14 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 5H); EM (IEP⁺): m/z 524,26 (M + H)⁺.

Ejemplo 74



1-(4-(3-((1R,4R)-4-Aminociclohexanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, bis-sal del ácido trifluoroacético



A) (1R,4R)-4-((4-(2-Fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)carbamoil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

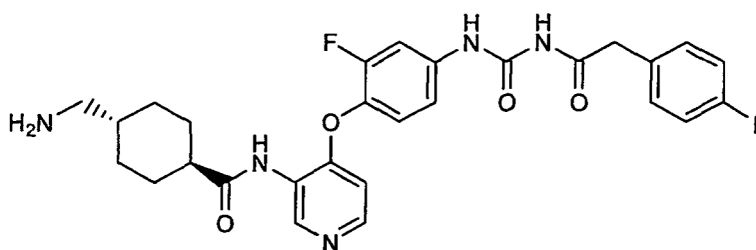
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1-(4-(3-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-

fluorofenil)acetil)urea (Compuesto C del Ejemplo 72, 57 mg, 0,14 mmol) y ácido *N*-Boc-trans-4-aminociclohexano-1-carboxílico (Anaspec Inc., 51 mg, 0,21 mmol) de una forma similar a la descrita para la Etapa A del Ejemplo 73 dando el compuesto del epígrafe (32 mg, 66%) como sólido blanco. EM (IEP⁺): m/z 624,41 (M + H)⁺.

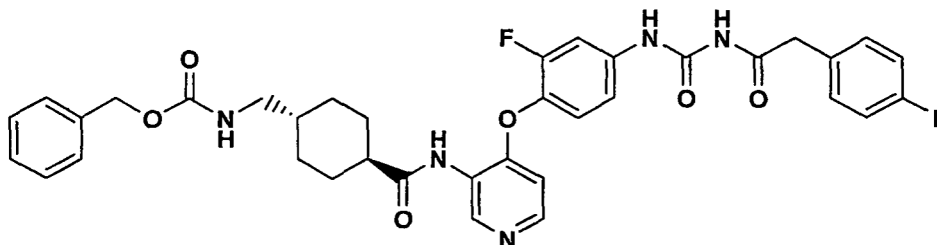
B) 1-(4-(3-((1R,4R)-4-Aminociclohexanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido bis-trifluoroacético

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (1S,4S)-4-((4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)carbamoil)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (25 mg) de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 73. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A) dio el compuesto del epígrafe (7 mg, 23%) como un sólido blanco. RMN de ¹H(DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* = 2,0, 13,2 Hz), 7,79-7,76 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,6 Hz), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,17 (dd, 2H, *J* = 9,2, 6,6 Hz), 6,86 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,74 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,67-2,43 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 524,35 (M + H)⁺.

Ejemplo 75



1-(4-(3-((1R,4R)-4-(Aminometil)ciclohexanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



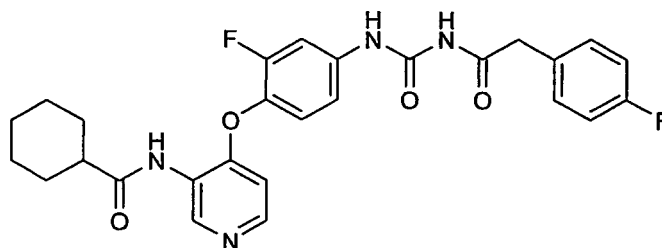
A) ((1R,4R)-4-((4-(2-Fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)carbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1-(4-(3-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (Compuesto C del Ejemplo 72, 50 mg, 0,13 mmol) y ácido trans-4-((benciloxicarbonil)metil)ciclohexanocarboxílico (40 mg, 0,14 mmol, preparado de acuerdo con la ruta de síntesis descrita en Schaus, J. M. et al. J. Med Chem. 1998, 41, 1943-1955) de acuerdo con la Etapa A del Ejemplo 73 dando el compuesto del epígrafe (30 mg, 34%) como sólido blanco. EM (IEP⁺): m/z 672,34 (M + H)⁺.

B) 1-(4-(3-((1R,4R)-4-(Aminometil)ciclohexanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Una solución de ((1R,4R)-4-((4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)carbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo (25 mg 0,037 mmol) en MeOH (1,5 ml) se sometió a hidrogenación sobre paladio al 10%-carbón (15 mg) durante 4 h usando H₂ de un globo de caucho. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (18 mg, 90%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, *J* = 2,5, 12,7 Hz), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,30 (dd, 1H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 7,18 (m, 2H), 6,66 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,75 (s, 2H), 2,39 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz), 1,87-1,81 (m, 4H), 1,46-1,35 (m, 1H), 1,33-1,10 (m, 1H), 0,95-0,77 (m, 4H); EM (IEP⁺): m/z 538,28 (M + H)⁺.

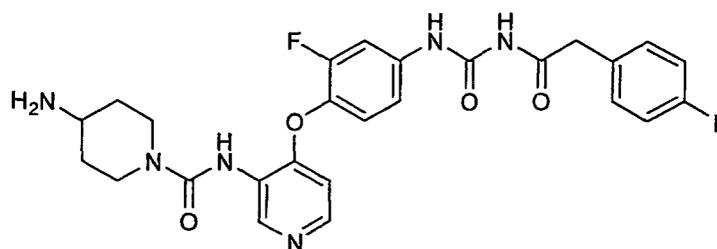
Ejemplo 76



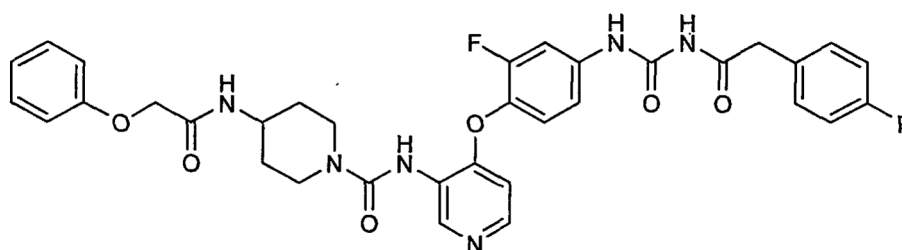
1-(4-(3-(Ciclohexanocarboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Una solución de 1-(4-(3-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (Compuesto C del Ejemplo 72, 25 mg, 0,062 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se trató con Et_3N (10 μl , 0,074 mmol) y cloruro de ciclohexanocarboxilo (Aldrich, 11 mg, 0,074 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió una porción adicional de cloruro de ciclohexanocarboxilo (11 mg, 0,074 mmol) a la mezcla y la reacción continuó durante 18 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc al 50-100 % / hexanos dando el compuesto del epígrafe (19 mg, 61%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 10,57 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 2,0, 13,2$ Hz), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H, $J = 8,6, 9,2$ Hz), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 3,73 (s, 2H), 1,81-1,71 (m, 5H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 3H); EM (IEP $^+$): m/z 509,27 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 77



1-(4-(3-(4-Aminopiperidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido bis-trifluoroacético



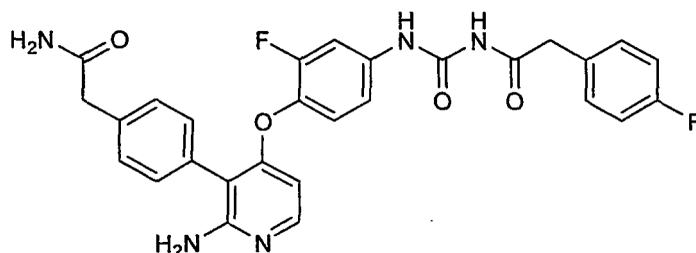
A) 1-(3-Fluoro-4-(3-(4-(2-fenoxiacetamido)piperidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Una solución de trifosgeno (50 mg, 0,17 mmol), en CH_2Cl_2 (0,4 ml) se enfrió hasta -10°C y se trató con una solución de 1-(4-(3-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (Compuesto C del Ejemplo 72, 67 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (65 μl , 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (0,4 ml). La mezcla se agitó a -10°C durante 10 min y luego se trató con una solución de 4-((carbobenciloxi)amido)piperidina (40 mg, 0,17 mmol, preparada usando el procedimiento descrito en Schaus, J. M. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 1943-1955) y DIPEA (65 μl , 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (0,4 ml). Después de agitar durante 2 minutos, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y luego se calentó hasta 40°C durante 10 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con MeOH al 0-5% / CH_2Cl_2 dando el compuesto del epígrafe (50 mg, 45%) como sólido amarillo. EM (IEP $^+$) m/z 659,29 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

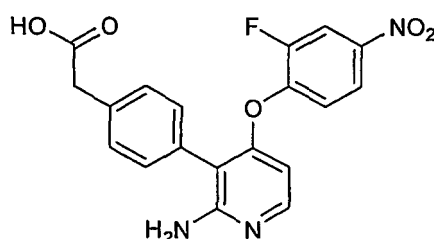
B) 1-(4-(3-(4-Aminopiperidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del

ácido bis-trifluoroacético

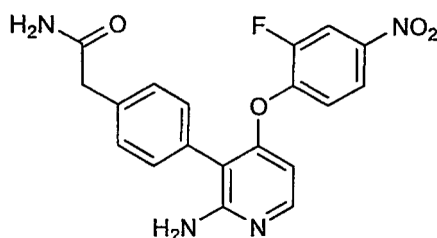
Una solución de 1-(3-fluoro-4-(3-(4-(2-fenoxiacetamido)piperidin-1-carboxamido)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (45 mg, 0,068 mmol) en MeOH absoluto (2,5 ml) se sometió a hidrogenación sobre paladio al 10%-carbón (15 mg) usando H₂ de un globo de caucho durante 2,5 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna A) proporcionando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,7 Hz), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 3H), 6,65 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 525,35 (M + H)⁺.

Ejemplo 78

1-(4-(2-Amino-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

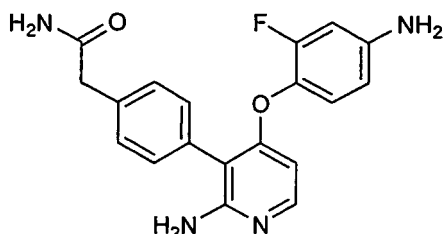
**A) Ácido 2-(4-(2-amino-4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-3-il)fenil)acético**

Una mezcla de 4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 34, 88 mg, 0,23 mmol), éster pinacol del ácido 4-(dihidroxiborano)fenilacético (Frontier Scientific Inc., 92 mg, 0,35 mmol), Na₂CO₃ (170 mg, 1,61 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó por vacío / purga con argón y se trató con tetraquis(trifenilfosfina) paladio (27 mg, 0,023 mmol). Después de calentar a 100 °C durante 3 h, el pH de la mezcla se ajustó hasta pH 6 usando ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y tampón fosfato pH 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto bruto. El producto se trituroó con EtOAc/ MeOH 2:1 dando el producto deseado (70 mg, 80%) como un sólido naranja-marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H, *J* = 3,1, 10,5 Hz), 8,05 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,32-7,25 (m, 5H), 6,26 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 5,62 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); EM (IEP⁺): *m/z* 384,16 (M + H)⁺.

**B) 2-(4-(2-Amino-4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida**

Una solución de ácido 2-(4-(2-amino-4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-3-il)fenil)acético (65 mg, 0,17 mmol) en anhidro DMF (1,2 ml) se trató con PyBOP (125 mg, 0,24 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) seguido por DIPEA (60 µl, 0,35 mmol) y NH₄Cl (19 mg, 0,35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, la mezcla se

concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con MeOH al 0-8 % / CH_2Cl_2 dando el compuesto del epígrafe (40 mg, 62%) como un aceite color ámbar. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,23 (dd, 1H, $J = 10,7,2,5$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,25 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,64 (s, 2H), 3,36 (s, 2H); EM(EPO: m/z 383,17 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$).



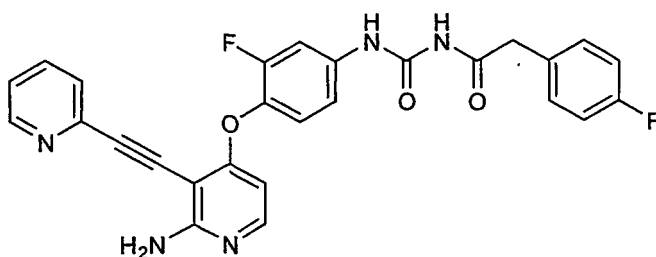
C) 2-(4-(2-Amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida

Una mezcla de 2-(4-(2-amino-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida (32 mg, 0,086 mmol), DMF (1 ml), EtOH (1 ml) y H_2O (1 ml) se trató con polvo de hierro (67 mg, 1,2 mmol), y NH_4Cl (128 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 20 min. La mezcla se filtró a través de Celite[®], el pH del filtrado se ajustó hasta pH 7 usando tampón fosfato y luego se extrajo la mezcla con EtOAc. El extracto orgánico se secó (MgSO_4) y se concentraron dando el producto deseado (20 mg, 67%) como un sólido amarillo-marrón. EM (IEP $^+$): m/z 353,32 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

D) 1-(4-(2-Amino-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea sal del ácido trifluoroacético

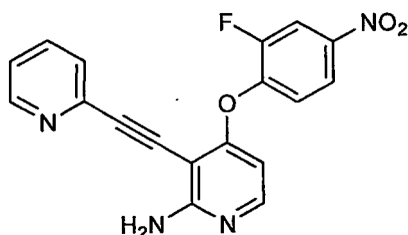
El compuesto del epígrafe se preparó a partir 2-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida (19 mg, 0,054 mmol) y solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,27 ml, 0,081 mmol) de una forma similar a la descrita para la Etapa D del Ejemplo 33. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A) dio el compuesto del epígrafe (9 mg, 26%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 11,03 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 2,0, 13,2$ Hz), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,16 (dd, 2H, $J = 8,6, 8,8$ Hz), 6,94 (s, 1H), 6,31 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,72 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); EM (IEP $^+$): m/z 532,24 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 79



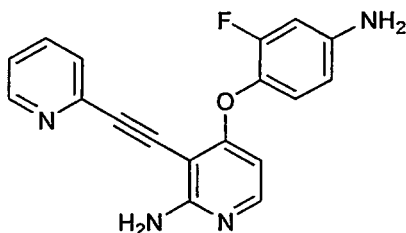
1-(4-(2-Amino-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, diclorhidrato

sal



A) 4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-2-amina

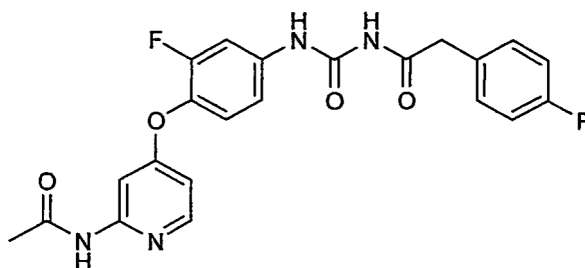
Una mezcla de 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 34, 100 mg, 0,27 mmol) y 2-etnilpiridina (Aldrich, 57 mg, 0,54 mmol), THF (2 ml) y Et₃N (2 ml) se desgasificó por vacío / purga con argón y se trató a su vez con CuI (6 mg, 0,032 mmol) y (Ph₃P)₄Pd (20 mg, 0,017 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 45 minutos, se enfrió, se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 0-1,5 % / CH₂Cl₂ dio el compuesto del epígrafe (55 mg, 58%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,53 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,39 (dd, 1H, J = 2,5, 10,7 Hz), 8,15 (dm, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 7,38-7,34 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,21 (d, 1H, J = 5,6 Hz); EM (IEP⁺): m/z 351,25 (M + H)⁺.

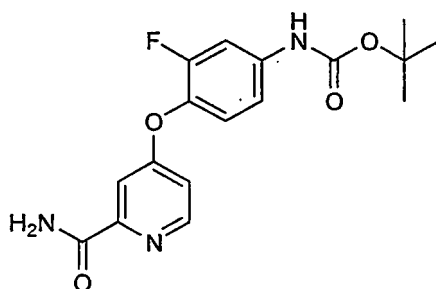
**B) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-2-amina**

Una mezcla de 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-2-amina (35 mg, 0,1 mmol), THF (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml) se trató con polvo de cinc (65 mg, 1,0 mmol) y NH₄Cl (53 mg, 1,0 mmol) y se calentó a 60 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró dando el compuesto del epígrafe (25 mg, 78%) como un sólido marrón. EM(EP⁺): m/z 321,2 (M + H)⁺.

C) 1-(4-(2-Amino-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

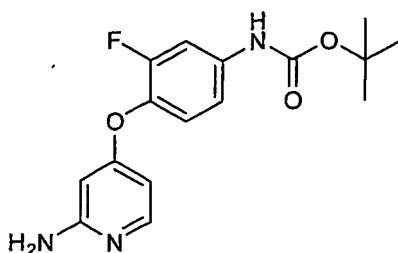
Una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-2-amina (25 mg, 0,078 mmol) en THF (2 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,26 ml, 0,078 mmol). Después de 1 h, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna A) dando el compuesto del epígrafe como una sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH anhidro y se trató con HCl 1 M / Et₂O a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró entonces a vacío dando el compuesto del epígrafe (18 mg, 41%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,22 (s, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,94-7,81 (m, 3H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H, J = 6,2, 9,2 Hz), 6,30 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 3,74 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 500,21 (M + H)⁺.

Ejemplo 80**1-(4-(2-Acetamidopiridin-4 iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato**



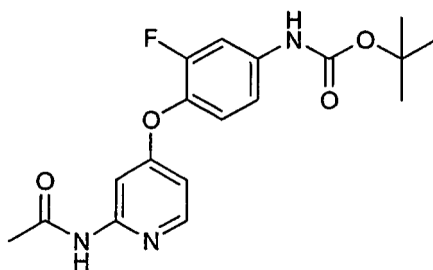
A) 4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)picolinamida (Compuesto B' del Ejemplo 24, 190 mg, 0,76 mmol), alcohol *terc*-butílico (2 ml), 1,4-dioxano (1 ml), DMF (1 ml) y Boc₂O (167 mg, 0,76 mmol) se calentó a 65 °C durante 16 h. Se añadieron porciones adicionales de Boc₂O (85 mg y 60 mg) después de 16 h y 32 h, respectivamente y la mezcla se calentó durante un total de 40 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto bruto. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 30-60 % / hexanos dio el compuesto del epígrafe (180 mg, 68%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H, *J* = 5,6, 2,5 Hz), 1,39 (s, 9H); EM (IEP⁺): *m/z* 348,22 (M + H)⁺.



B) 4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

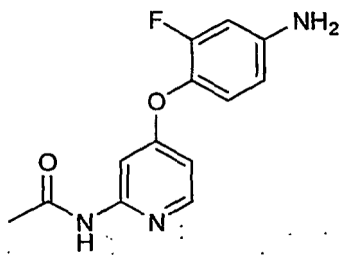
Una solución de KOH (280 mg, 5,0 mmol) en H₂O (2 ml) se enfrió hasta 0-5 °C y se trató gota a gota con bromo (162 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió 4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (347 mg, 1,0 mmol) se añadió a la mezcla en una porción como un sólido y luego se añadió 1,4-dioxano (3 ml) para disolver los sólidos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego a 55 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se trató con HOAc (0,5 ml) y se agitó hasta que cesó la espumación. La mezcla se volvió a calentar hasta 55 °C durante 20 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con KOH (350 mg) y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 30-70 % / hexanos dando el compuesto del epígrafe (265 mg, 83%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,56 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,12 (dd, 1H, *J* = 2,0, 6,1 Hz), 5,93 (s, 2H), 5,74 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 1,47 (s, 9H); EM (IEP⁺): *m/z* 320,23 (M + H)⁺.



C) 4-(2-Acetamidopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

Se enfrió hasta 10 °C 4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,47 mmol) en piridina anhidra (0,5 ml) y se trató con cloruro de acetilo (33 µl, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 min. Se añadió una porción adicional de cloruro de acetilo (16 µl, 0,24 mmol) a la reacción y continuó la agitación durante 25 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (115 mg, 68%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz),

7,63-7,55 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); EM (IEP⁺): m/z 362,22 (M + M⁺) .



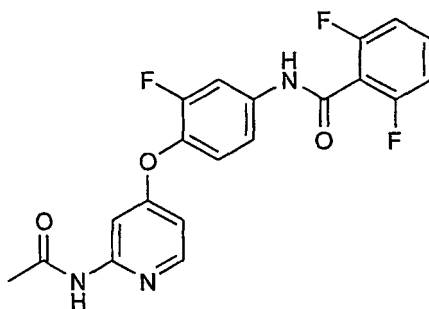
D) *N*-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)acetamida

Una solución de 4-(2-acetamidopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (110 mg, 0,30 mmol) en HCl 4 M / 1,4-dioxano (1,5 ml) se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), y se agitó vigorosamente durante 5 min. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (69 mg, 87%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,60 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 6,60 (dd, 1H, *J* = 2,5, 5,6 Hz), 6,48 (dd, 1H, *J* = 2,5, 13,2 Hz), 6,40 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,6 Hz), 5,44 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

E) 1-(4-(2-Acetamidopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

Una solución de *N*-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)acetamida (20 mg, 0,077 mmol) en THF (1 ml) se trató con solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,26 ml, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna A) dando el compuesto del epígrafe como una sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH anhidro y se trató con HCl 1 M / Et₂O a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró entonces a vacío dando el compuesto del epígrafe (12 mg, 33%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 11,04 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,7 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H, *J* = 2,5, 6,1 Hz), 3,74 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); EM (IEP⁺): m/z 441,18 (M + H)⁺.

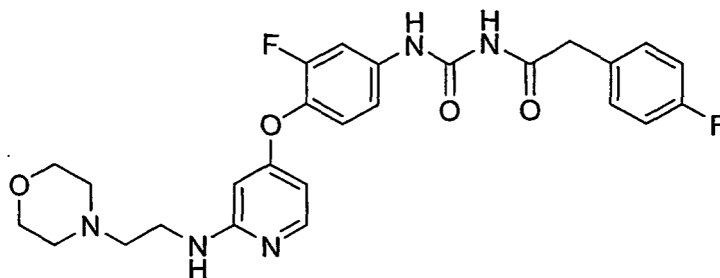
Ejemplo 81



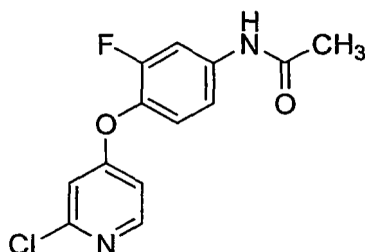
N-(4-(2-Acetamidopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida, sal clorhidrato

Una solución de *N*-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-il)acetamida (Compuesto B' del Ejemplo 24, 15 mg, 0,057 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con DIPEA (15 µl, 0,086 mmol) y cloruro de 2,6-difluorobenzilo (10 mg, 0,057 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna A) dando el compuesto del epígrafe como una sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH anhidro y se trató con HCl 1 M / Et₂O a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró entonces a vacío dando el compuesto del epígrafe (15 mg, 60%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,89 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,7 Hz), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 7,28 (dd, 2H, *J* = 8,1, 8,1 Hz), 6,80 (dd, 1H, *J* = 2,0, 6,1 Hz), 2,06 (s, 3H); EM (IEP⁺): m/z 402,13 (M + H)⁺.

Ejemplo 82

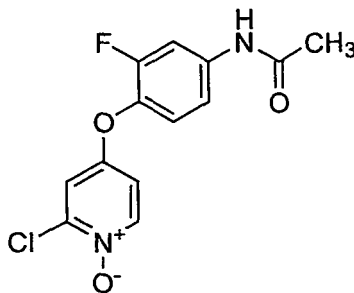


1-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato



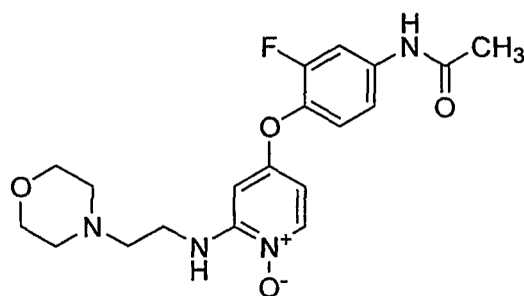
A) *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida

- 5 Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (Compuesto A del Ejemplo 13, 1,33 g, 7,87 mmol), 2-cloro-4-Nitropiridina (Aldrich, 1,24 g, 7,87 mmol), K₂CO₃ (1,6 g, 11,8 mmol), y DMF (25 ml) se calentó a 100 °C durante 9 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 30-80 % de EtOAc en hexanos dando el compuesto del epígrafe (1,6 g, 73%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 14 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 2,06 (s, 3H); EM (IEP)⁺: *m/z* 281,16 (M + H)⁺.



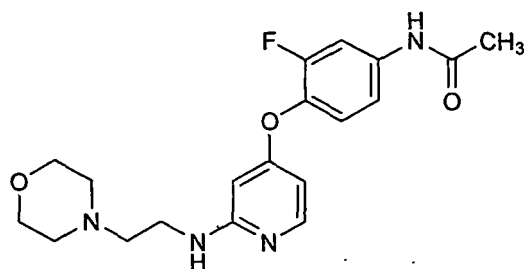
B) *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-iloxi-1-óxido)-3-fluorofenil)acetamida

- 15 Una mezcla de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida (0,98 g, 3,5 mmol), >90 %, ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,3 g, 7,6 mmol) y CHCl₃ (50 ml) se agitó a ta durante 60 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituro con Et₂O (2 × 100 ml) dando el compuesto del epígrafe (0,89 g, 86%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 7,33-7,32 (m, 3H), 7,02 (dd, 1H, *J* = 3,5, 7,5 Hz), 2,06 (s, 3H); EM (IEP): *m/z* 295,04 (M + H)⁺.



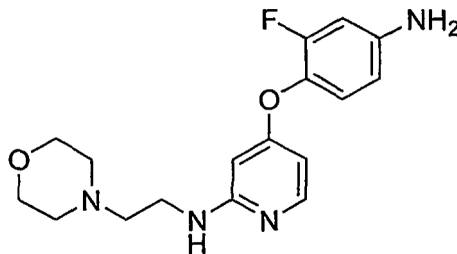
C) *N*-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi-1-óxido)fenil)acetamida

Una mezcla de clorhidrato de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi-1-óxido)-3-fluorofenil)acetamida (205 mg, 0,62 mmol), 4-(2-aminoetil)morfolina (Aldrich, 169 mg, 1,30 mmol) y EtOH absoluto se calentó a reflujo 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se trató con H₂O (3 ml) y se cargó en un cartucho de 10 g Varian C-18. El cartucho eluyó primero con H₂O y luego con MeOH al 30 % en H₂O. El eluyente que contenía el producto deseado se agrupó, se concentró hasta un volumen de 5 ml y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe (100 mg, 40%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 2, 12 Hz), 7,31 (dd, 1H, *J* = 2, 9 Hz), 7,24 (dd, 1H, *J* = 9, 9 Hz), 6,41 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H, *J* = 2, 6 Hz), 5,81 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 4H), 2,38 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 2,40-2,28 (m, 4H), 2,06 (s, 3H); EM (IEP⁺): *m/z* 405,22 (M + H)⁺.



D) *N*-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)acetamida, sal del ácido trifluoroacético

Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)acetamida (100 mg, 0,26 mmol), y polímero de trifenilfosfina soportado (1,4-2,0 mmol/g) en poliestireno (500 mg) y DMF (2 ml) se agitó a 135 °C durante 15 h. La mezcla se filtró para eliminar la resina y la resina se lavó con DMF y EtOAc. El filtrado y las aguas de lavado se reunieron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna A) dando el compuesto del epígrafe (45 mg, 24%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,84 (dd, 1H, *J* = 2, 13 Hz), 7,39-7,31 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,32-3,18 (m, 6H), 2,08 (s, 3H); EM (IEP⁺): *m/z* 375,12 (M + H)⁺.



E) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina, sal clorhidrato

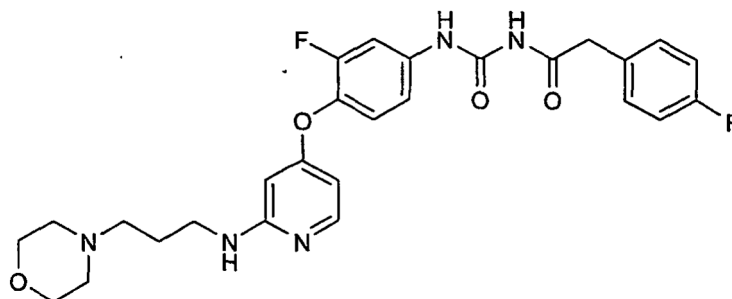
Una mezcla de trifluoroacetato de *N*-(3-fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)acetamida (40 mg), MeOH (1 ml) y HCl 6 M (0,2 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se liofilizó dando el compuesto del epígrafe (30 mg) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,08 (dd, 1H, *J* = 9, 9 Hz), 6,65-6,63 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,31 (s, 1H), 3,90-3,75 (m, 6H), 3,37-3,21 (m, 6H); EM (IEP⁺): *m/z* 373,14 (M + H)⁺.

F) 1-(3-Fluoro-4-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

Una solución de clorhidrato de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-*N*-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina (15 mg, 0,045 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con Et₃N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se concentró a vacío para eliminar el MeOH, el residuo se suspendió en THF (1 ml) y se trató con una solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 180 ml, 0,054 mmol). Después de agitar, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna A) dando el compuesto del epígrafe como una sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH anhidro y se trató con HCl 1 N / Et₂O a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró entonces a vacío dando el compuesto del epígrafe (10 mg, 43%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,24-7,04 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,98-3,60 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,39-3,19 (m, 4H); EM (IEP⁺): *m/z* 512,2 (M + H)⁺.

Los Ejemplos 83-85 se prepararon de una forma similar a la descrita para el Ejemplo 82.

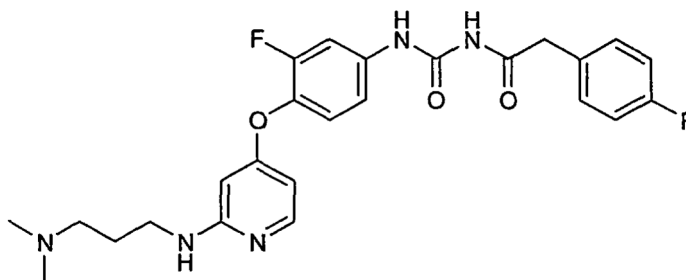
Ejemplo 83



1-(3-Fluoro-4-(2-(3-morfolinopropilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz), 7,45-7,33 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H, *J* = 8,6, 9,2 Hz), 6,64 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,95-3,76 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,70-3,48 (m, 4H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H).

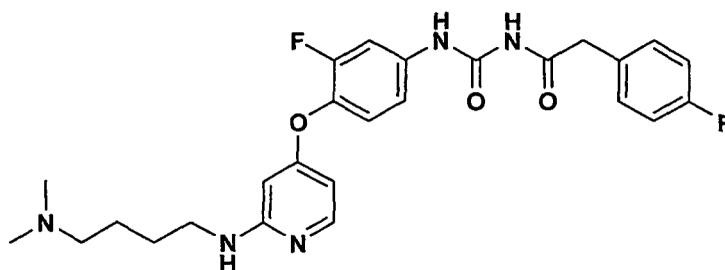
Ejemplo 84



1-(4-(2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,7 Hz), 7,45 (dd, 1H, *J* = 2,6, 8,6 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H, *J* = 8,7, 9,1 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H).

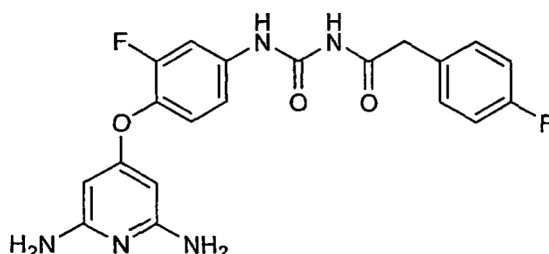
Ejemplo 85



1-(4-(2-(4-(Dimetilamino)butilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

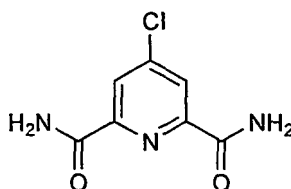
EM (IEP⁺): m/z 498,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 86



5

1-(4-(2,6-Diaminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

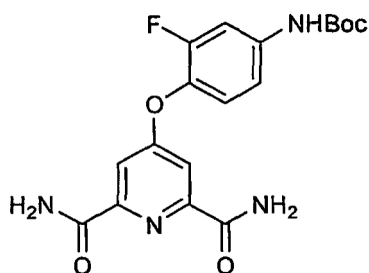


A) 4-Chloropiridin-2,6-dicarboxamida

Una mezcla de ácido quelidámico (3,19 g, 17,0 mmol), PCl₅ (2,1 g) y CCl₄ (30 ml) se llevó a reflujo durante 6 h y luego se enfrió hasta 65 °C y se trató con MeOH (5 ml) bajo reflujo suave. La mezcla se llevó a reflujo durante 5 h y luego se concentró a vacío. El residuo se trató con hielo-agua (50 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó bajo aspiración de agua en el embudo dando agujas blancas de 2,6-biscarbometoxi-4-cloropiridina (2,4 g). El producto se trató con ~ NH₃ 7 M / MeOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró para recoger el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,8 g, 53%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 2H), 8,15 (s, 2H), 7,87 (s, 2H).

10

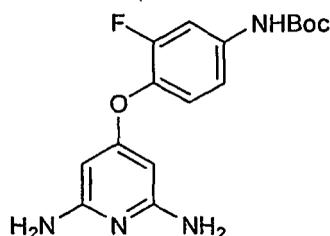
15



B) 4-(2,6-Dicarbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamato de terc-butilo

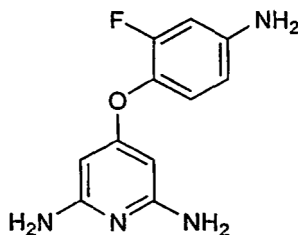
Una solución de *N*-Boc-4-amino-2-fluorofenol (228 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) se trató con *t*-BuOK (124 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con 4-cloropiridin-2,6-

- 5 dicarboxamida (200 mg, 1,0 mmol) y K_2CO_3 (35 mg, 0,5 mmol) y se calentó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla se concentró a vacío, se trató con EtOAc (10 ml) y H_2O (10 ml) y se filtró para eliminar el insoluble material. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc al 30-100 % / hexanos dio el compuesto del epígrafe (170 mg, 44%) como un sólido blanco que contenía 10 % de cloropiridina de partida. RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ 9,77 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 7,55 (s, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).



C) 4-(2,6-Diaminopiridin-4-iloxy)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

- 10 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(2,6-dicarbamoilpiridin-4-iloxy)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (110 mg, 0,28 mmol) usando un procedimiento similar al descrito para al Etapa B del Ejemplo 80. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 eluyendo con MeOH al 0-2 % / EtOAc dio el compuesto del epígrafe (60 mg, 63%) como un sólido blanco. RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ 9,60 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H, $J = 1,8, 13,6$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 2,2, 8,7$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J = 8,7, 9,2$ Hz), 5,40 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 1,47 (s, 9H); EM (IEP $^+$): m/z 335,23 (M + H) $^+$.



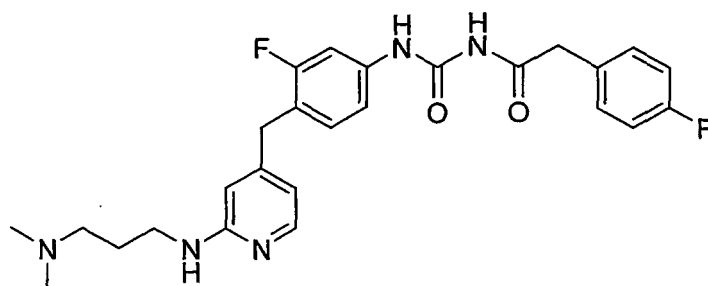
15 D) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-2,6-diamina

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(2,6-diaminopiridin-4-iloxy)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (30 mg, 0,089 mmol) de una forma similar a la que se ha descrito en la Etapa D del Ejemplo 80 dando un aceite transparente (20 mg, 100%). EM (IEP $^+$): m/z 235,22 (M + H) $^+$.

E) 1-(4-(2,6-Diaminopiridin-4-iloxy)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

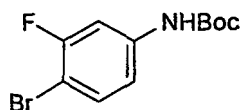
- 20 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2,6-diamina (19 mg, 0,081 mmol) y una solución de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetil en tolueno (0,3 M, Compuesto D del Ejemplo 11, 0,27 ml, 0,081 mmol) de una forma similar a la Etapa D del Ejemplo 33. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Columna A) dando el compuesto del epígrafe como una sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH anhidro y se trató con HCl 1 M / Et_2O a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró entonces a vacío dando el compuesto del epígrafe (8 mg, 24%) como un sólido amarillo pálido. RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ 11,01 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, $J = 2,6, 12,7$ Hz), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 3H), 5,52 (s, 4H), 5,15 (s, 2H), 3,73 (s, 2H); EM (IEP $^+$): m/z 414,09 (M + H) $^+$.
- 25

Ejemplo 87



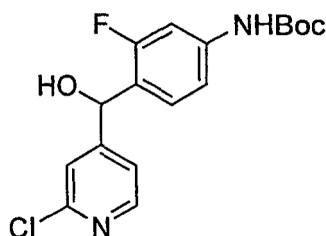
1-(4-((2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, diclorhidrato

sal



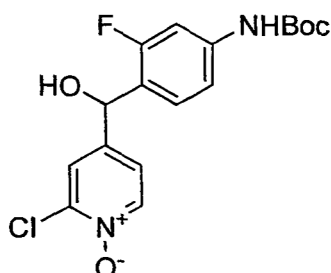
A) 4-Bromo-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

- 5 A una solución de 4-bromo-3-fluorobencenamina (Lancaster, 7,05 g, 37,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente se añadió (Boc)₂O (8,10 g, 37,1 mmol) y trietilamina (5,17 ml, 37,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con diclorometano al 20% en hexano, luego acetato de etilo al 20% en hexano dando 4-bromo-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (5,30 g, 49% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 290,2 (M + H)⁺.



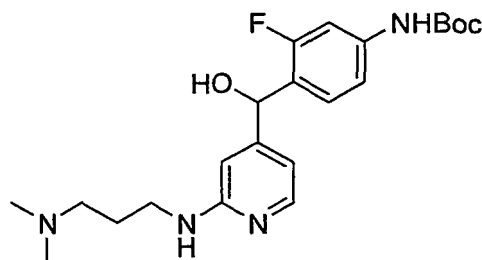
B) 4-((2-Cloropiridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

- 15 A una solución de 4-bromo-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (2,60 g, 9,0 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -78 °C se añadió MeMgBr (3,0 M en Et₂O 3,1 ml, 9,3 mmol) mediante jeringa. La solución se agitó durante 10 min a dicha temperatura, y luego se calentó hasta 0 °C durante 0,5 h. Después de volver a enfriar la solución hasta -78 °C, se añadió una solución de t-BuLi (1,7 M en hexano, 10,6 ml, 18,1 mmol) durante 4 min. La solución resultante se dejó agitando durante 5 minutos antes de añadir una solución de 2-cloroisonicotinaldehído (1,41 g, 10 mmol) (para la preparación véase Frey, L. F. et al. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6815) en THF anhidro (25 ml) durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min y se añadieron 2,0 ml de MeOH. La solución se concentró entonces a presión reducida y el residuo se disolvió en 200 ml de EtOAc. Se lavó sucesivamente con H₂O (2 × 50 ml), salmuera (2 × 50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 0%-50% hexano dando 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (1,30 g, 41% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 353,28 / 355,24 (M + H)⁺.



C) 4-((2-Cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

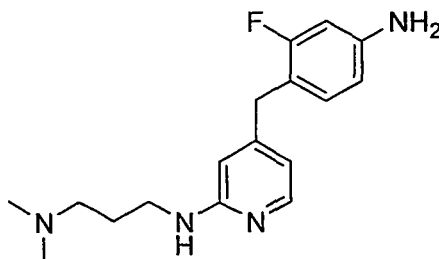
- 30 A una solución de 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (1,20 g, 3,40 mmol) en una mezcla de diclorometano (100 ml) y acetato de etilo (10 ml) se añadió m-CPBA (70%, 2,34 g, 9,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 50% en hexano, EtOAc al 100% y luego MeOH al 10 % en EtOAc, dando 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (840 mg, 67% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 369,13 / 371,13 (M + H)⁺.



D) 4-((2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,22 mmol) en EtOH (2,0 ml) se añadió *N*¹,*N*¹-dimetilpropano-1,3-diamina (225 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h y el disolvente se eliminó proporcionando el 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo bruto, que se usó directamente en la etapa siguiente. EM (IEP⁺): m/z 435,37 (M + H)⁺.

A una solución de 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (~0,22 mmol) en MeOH (2,0 ml) se añadió cinc (114 mg, 1,75 mmol) y NH₄CO₂H (139 mg, 2,20 mmol). La suspensión se llevó a reflujo durante la noche. Se añadieron más cinc (114 mg) y NH₄CO₂H (139 mg) y la suspensión se llevó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó entonces por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 10-30% en DCM dando 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (80 mg, 87% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 419,34 (M + H)⁺.



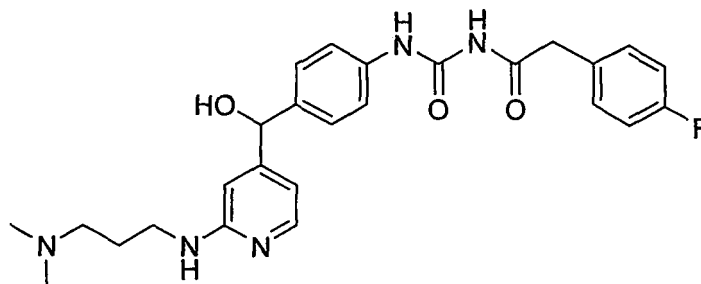
E) 4-(4-Amino-2-fluorobencil)-*N*-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-amina

A una solución de 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,19 mmol) en MeOH (5,0 ml) se añadieron 2 ml de HCl concentrado y paladio sobre carbón (10%, 200 mg). La suspensión se calentó a 75 °C bajo atmósfera de H₂ durante 24 h. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 1 ml de NH₄OH conc. y se extrajo con DCM (5 × 5 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, ésta se concentró a vacío dando 4-(4-amino-2-fluorobencil)-*N*-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-amina (31 mg, 40 % de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 303,31 (M + H)⁺.

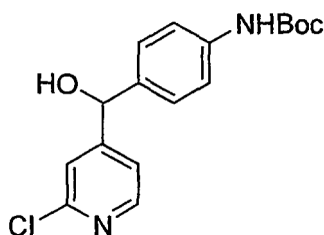
F) 1-(4-((2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

A una solución de 4-(4-amino-2-fluorobencil)-*N*-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2-amina (30 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) se añadió una solución de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,347 M en tolueno, 0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h antes de que se inactivara con MeOH. La solución se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se añadió dietilentriamina ligada a polímero (50 mg) para eliminar el trifluoroacético ácido. Después de filtración y concentración, el residuo se convirtió en una sal clorhidrato mediante la adición de HCl 1 N (0,5 ml) y se liofilizó dando clorhidrato de 1-(4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (8,0 mg, 14% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 482,24 (M + H)⁺.

Ejemplo 88

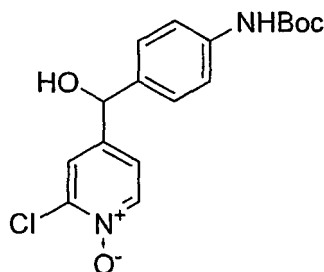


1-((2-((3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



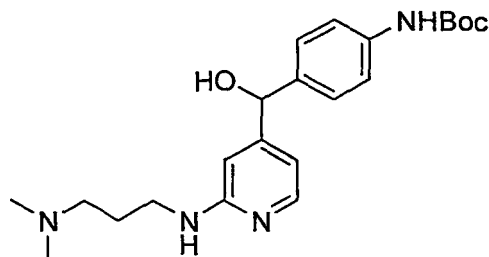
A) 4-((2-Cloropiridin-4-il)(hidroxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butilo

- 5 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa B del Ejemplo 87. Se convirtió 2-cloroisonicotinaldehído (141 mg, 1,0 mmol) se convirtió en 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidroxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (190 mg, 57% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 335,27 / 337,27 (M + H)⁺.



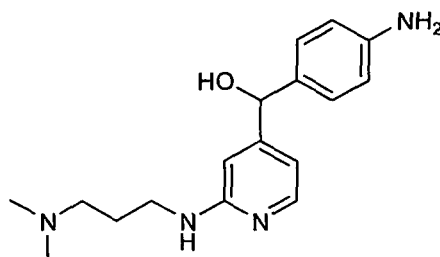
B) 4-((2-Cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil) fenilcarbamato de *terc*-butilo

- 10 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 87. Se convirtió 4-((2-cloropiridin-4-il)(hidroxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (78 mg, 0,23 mmol) en 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (36 mg, 44% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 351,28 / 353,27 (M + H)⁺.



C) 4-((2-((3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butilo

- 15 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa D del Ejemplo 87. Se convirtió 4-((2-cloropiridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil) fenilcarbamato de *terc*-butilo (36 mg, 0,1 mmol) en 4-((2-((3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)fenilcarbamato de *terc*-butilo (16 mg, 40% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 401,38 (M + H)⁺.



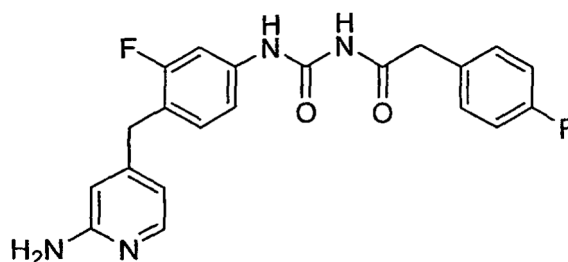
D) (4-Aminofenil)(2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)metanol

- 5 A una solución de 4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)fenilcarbamato de *tert*-butilo (16 mg, 0,04 mmol) en 1 ml de DCM se añadieron Et₃SiH (0,1 ml)/TFA en DCM (10%, 0,2 ml). La mezcla se agitó durante ½ h y no se detectó reacción por CL-EM. Se añadieron otros 0,1 ml de Et₃SiH y 0,8 ml de TFA en DCM (10%) y la mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó y se purificó por extracción con sólidos (cartucho de extracción Waters Oasis[®] MCX) dando (4-aminofenil)(2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)metanol (6,0 mg, 50% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 301,40 (M + H)⁺.

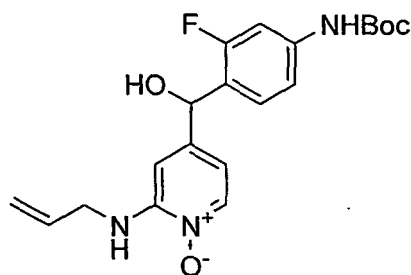
E) 1-(4-((2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

- 10 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa F del Ejemplo 87. Se convirtió 4-aminofenil-(2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il) metanol (6,0 mg, 0,02 mmol) en 1-(4-((2-(3-(dimetilamino)propilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido bis-trifluoroacético (6,1 mg, 43% de rendimiento). RMN de ¹H (CD₃OD δ 7,82 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,21-3,49 (m, 4H), 2,90 (s, 6H), 2,08 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 480,31 (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 89**

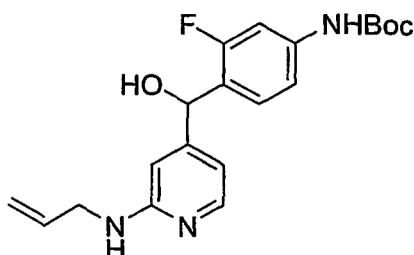


1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético



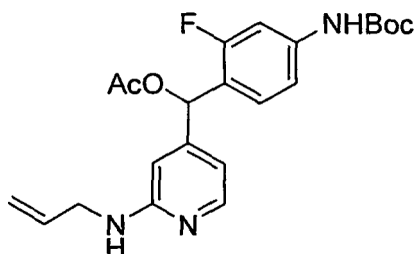
A) 4-((2-(Alilamino)piridin-N-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo

- 20 A una solución de 4-((2-cloropiridin-N-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (Etapa C del Ejemplo 87, 500 mg, 1,36 mmol) en EtOH (14 ml) se añadió alilamina (1,0 ml, 13,6 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 0%-15% en DCM dando 4-((2-(alilamino)piridin-N-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (440 mg, 83% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 390,19 (M + H)⁺.



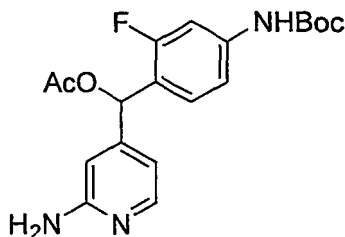
B) de *tert*-butilo 4-((2-(alilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa D del Ejemplo 87. Se convirtió 4-((2-(alilamino)piridin-*N*-óxido-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (440 mg, 1,13 mmol) en 4-((2-(alilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (400 mg, 95% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 374,33 (M + H)⁺.



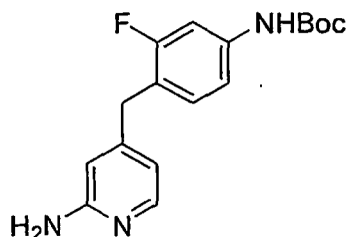
C) Acetato de (2-(alilamino)piridin-4-il)(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metilo

A una solución de 4-((2-(alilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml) se añadieron diisopropiletilamina (DIEA) (0,2 ml, 1,1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (360 mg, 3,0 mmol) y Ac₂O (0,29 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 0%-100% en hexano dando acetato de (2-(alilamino)piridin-4-il)(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metilo (390 mg, 85% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 416,33 (M + H)⁺.



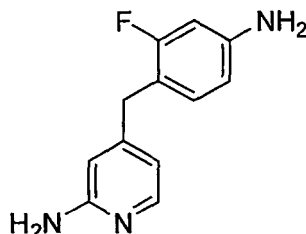
D) Acetato de (2-aminopiridin-4-il)(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metilo

Una solución de acetato de (2-(alilamino)piridin-4-il)(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metilo (380 mg, 0,91 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (10 :1, 40 ml) se desgasificó burbujeando N₂ en la solución durante 1 h. a la mezcla se añadió Rh(PPh₃)₃Cl (80 mg, 0,09 mmol). La solución se llevó a reflujo para eliminar el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ seguido por purificación por HPLC preparativa, dando acetato de (2-aminopiridin-4-il)(4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metilo, sal del ácido trifluoroacético (185 mg, 42% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 376,26 (M + H)⁺.



E) 4-((2-Aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo

5 A una solución de acetato de (2-aminopiridin-4-il)(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorofenil)metilo como una sal TFA (180 mg, 0,37 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd al 10%/C (90 mg). La suspensión se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 1 h. El catalizador se separó y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó entonces por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 3% en DCM, dando 4-((2-aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo como una sal TFA (73 mg, 46% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 318,24 (M + H)⁺.



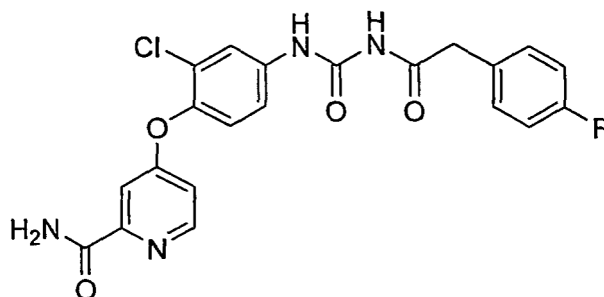
F) 4-(4-Amino-2-fluorobencil)piridin-2-amina

10 A una solución de 4-((2-aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenilcarbamato de *terc*-butilo como una sal TFA (73 mg, 0,17 mmol) en DCM (4,0 ml) se añadió TFA (1,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se eliminó a vacío dando 4-(4-amino-2-fluorobencil)piridin-2-amina, sal del ácido bis-trifluoroacético (70 mg, 93% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 218,12 (M + H)⁺.

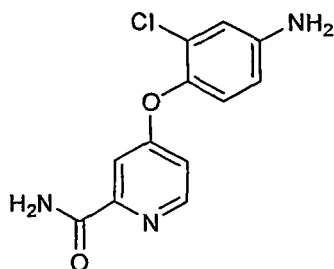
G) 1-(4-((2-Aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

15 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa F del Ejemplo 87. Se convirtió 4-(4-Amino-2-fluorobencil)piridin-2-amina como la sal 2 TFA (19 mg, 0,042 mmol) en 1-(4-((2-aminopiridin-4-il)metil)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético (19 mg, 88% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,50 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 7,10-7,26 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 6,55 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 397,26 (M + H)⁺.

20 **Ejemplo 90**

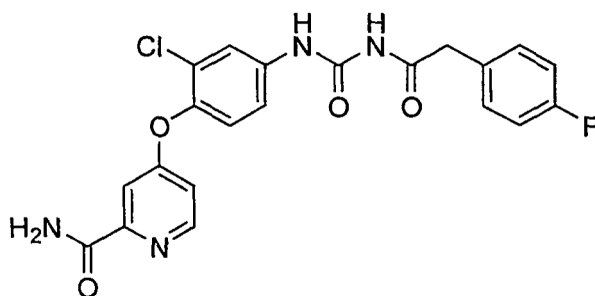


1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



A) 4-(4-Amino-2-clorofenoxi)picolinamida

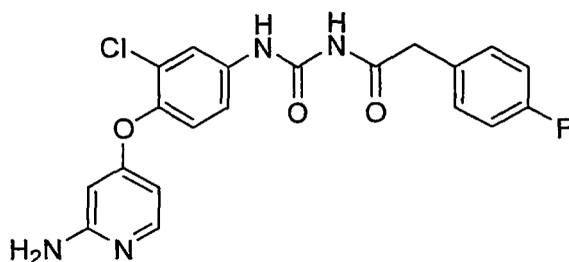
A una solución de 4-amino-2-clorofenol (Aldrich, 430 mg, 3,0 mmol) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente se añadió KOt-Bu (352 mg, 3,2 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución se añadieron entonces 4-cloropicolinamida (468 mg, 3,0 mmol) y K₂CO₃ (221 mg, 1,6 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar, la suspensión se diluyó con 100 ml de EtOAc y 50 ml de H₂O. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 × 25 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después de filtración y concentración, el sólido se trituró con 50 ml de DCM. El sólido se recogió entonces y se lavó con DCM (2 × 20 ml), EtOAc (5,0 ml) y se secó dando 4-(4-amino-2-clorofenoxi)picolinamida (320 mg, 40% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 264,12 / 266,07 (M + H)⁺.



B) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa F del Ejemplo 87. 4-(4-Amino-2-clorofenoxi)picolinamida (79 mg, 0,30 mmol) en DMF (1,0 ml) se convirtió en 1-(4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (65 mg, 49% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 3,73 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 443,17 (M + H)⁺.

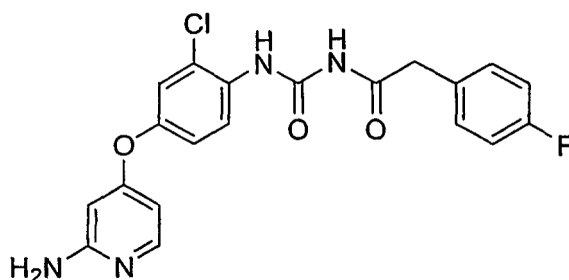
Ejemplo 91



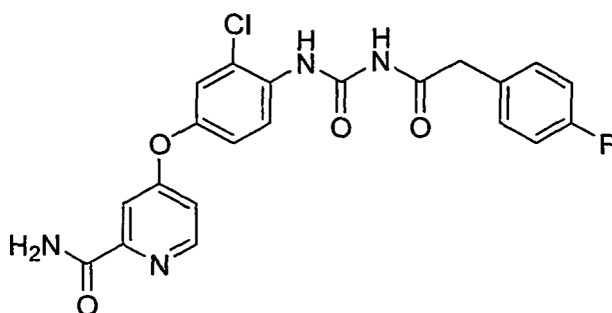
1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

A una solución de 1-(4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (Ejemplo 90, 27 mg, 0,06 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadieron H₂O (2,2 mg, 0,12 mmol), piridina (0,04 ml) y bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (Aldrich, 39 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. La solución se dejó agitar durante la noche y luego se purificó en HPLC prep. dando el producto deseado, que se convirtió luego en clorhidrato de 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (19 mg, 70% de rendimiento) mediante la adición de solución 1 N de HCl (0,5 ml). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,50 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 7,80-7,95 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,70 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 415,16 (M + H)⁺.

Ejemplo 92



1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea



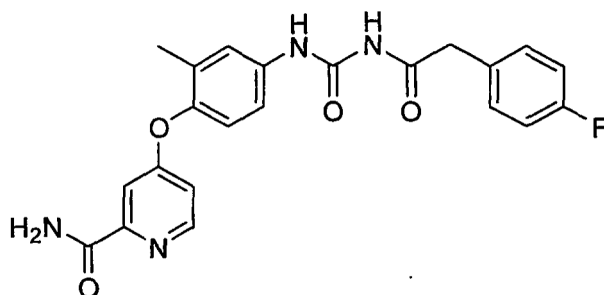
A) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

- 5 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 90. Se convirtió 4-(4-amino-3-clorofenoxi)picolinamida (39 mg, 0,19 mmol) en DMF (1,0 ml) en 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (18 mg, 41% de rendimiento) después de la purificación por HPLC prep. EM (IEP⁺): m/z 443,13 / 445,14 (M + H)⁺.

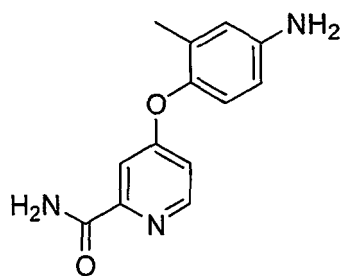
B) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

- 10 Se preparó de una forma similar a la que se describe para el Ejemplo 91. Se convirtió 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (18 mg, 0,04 mmol) en DMF (1,0 ml) en 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (10 mg, 55% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,47 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,88 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,64 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,13 (s, 1H), 3,76 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 415,18/417,17 (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 93**



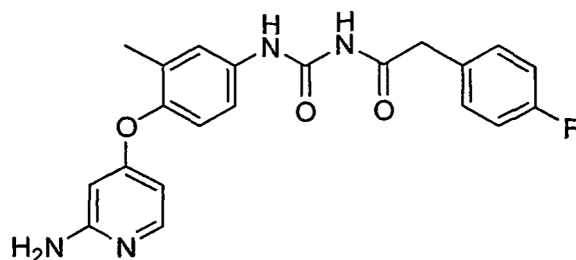
1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

**A) 4-(4-Amino-2-metilfenoxi)picolinamida**

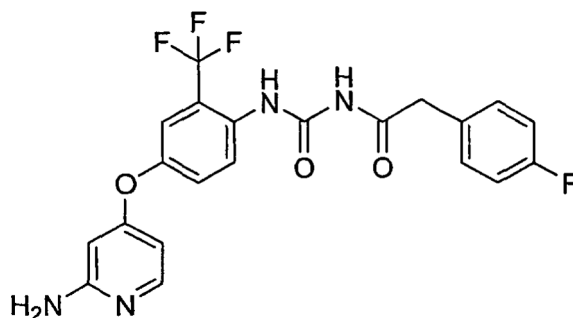
Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 90. Se convirtió 4-amino-2-metilfenol (246 mg, 2,0 mmol) en 4-(4-amino-2-metilfenoxi)picolinamida (230 mg, 47% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 244,15 (M + H)⁺.

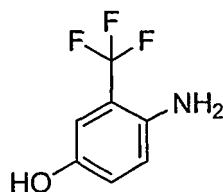
B) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa F del Ejemplo 87. Se convirtió 4-(4-amino-2-metilfenoxi)picolinamida (48 mg, 0,2 mmol) en DMF (1,0 ml) en 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (35 mg, 41% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,06-7,12 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (s, 3H);). EM (IEP⁺): m/z 423,17 (M + H)⁺.

Ejemplo 94**1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato**

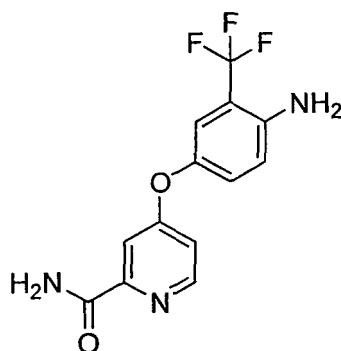
Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 91. Se convirtió 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (27 mg, 0,06 mmol) en DMF (1,0 ml) en 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-metilfenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato (24 mg, 88% de rendimiento) después de purificación por HPLC. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,18 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,73 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,91 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,68 (s, 2H), 2,02 (s, 3H); EM (IEP⁺): m/z 395,20 (M + H)⁺.

Ejemplo 95**1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato**



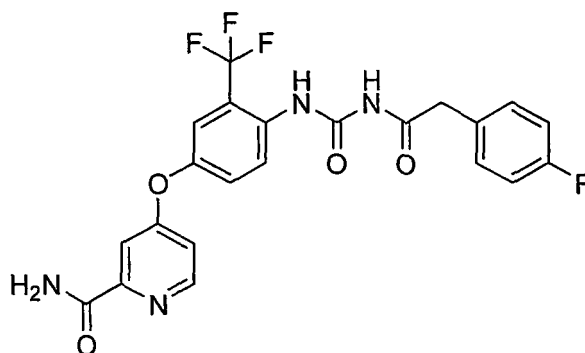
A) 4-Amino-3-(trifluorometil)fenol

5 A una solución de 4-Nitro-3-(trifluorometil)fenol (Aldrich, 414 mg, 2,0 mmol) en 10 ml de MeOH se añadió Pd al 10%/C (100mg). La suspensión se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 h y luego se filtró y se concentró a vacío dando 4-amino-3-(trifluorometil)fenol (350 mg, 95% de rendimiento), que era lo suficientemente puro para usar en la etapa siguiente. EM (IEP⁺): m/z 178,02 (M + H)⁺.



B) 4-(4-Amino-3-(trifluorometil)fenoxi)picolinamida

10 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 90. Se convirtió 4-amino-3-(trifluorometil)fenol (177 mg, 1,0 mmol) en DMF (2,0 ml) en 4-(4-amino-3-(trifluorometil)fenoxi)picolinamida (180 mg, 61% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 298,20 (M + H)⁺.



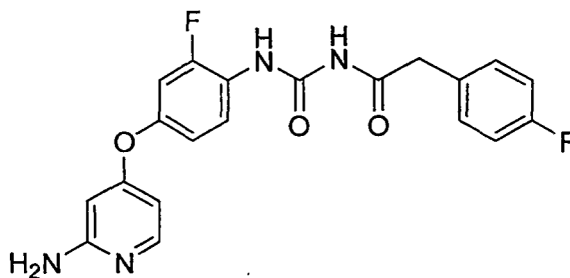
C) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

15 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa F del Ejemplo 87. Se convirtió 4-(4-amino-3-(trifluorometil)fenoxi)picolinamida (30 mg, 0,1 mmol) en DMF (1,0 ml) en 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (30 mg, 63% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 477,12 (M + H)⁺.

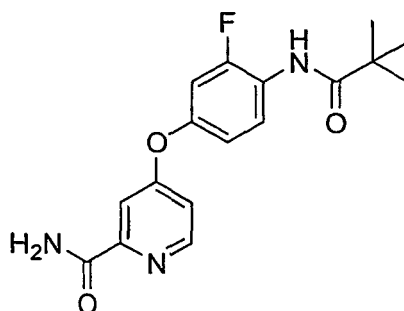
D) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

20 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 91. Se convirtió 1-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (26 mg, 0,055 mmol) en DMF (1,0 ml) en 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea clorhidrato de (15 mg, 56% de rendimiento) después de purificación por HPLC preparativa. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,88 (s, 2H), 7,72 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,65 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,66 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,75 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 449,14 (M + H)⁺.

Ejemplo 96



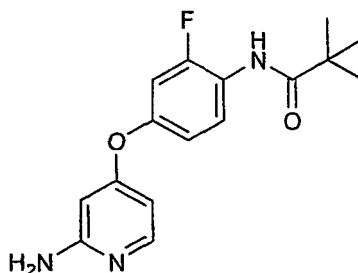
1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético



A) 4-(3-Fluoro-4-pivalamidofenoxi)picolinamida

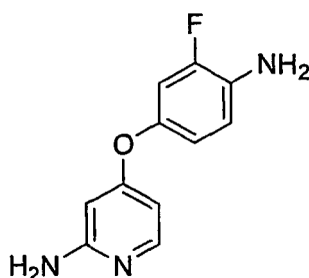
- 5 A una solución de 4-amino-3-fluorofenol (Oakwood Products Inc., 252 mg, 2,0 mmol) en NMP (4,0 ml) se añadieron 4-cloropicolinamida (312 mg, 2,0 mmol) y DIEA (0,3 ml). La solución se calentó a 250 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, la solución se diluyó con H₂O y la solución se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄. Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 0-30% en DCM dando una fracción que contenía 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)picolinamida (50% puro, detección por HPLC-UV). EM (IEP⁺): m/z 248,12 (M + H)⁺.

- 15 A una solución de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)picolinamida, obtenido de la etapa anterior en THF (3,0 ml) y DCM (10,0 ml) se añadieron NaOH 1 N (5,0 ml) y cloruro de trimetilacetilo (0,25 ml, 2 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 0%-100% en hexano dando 4-(3-fluoro-4-pivalamidofenoxi)picolinamida (110 mg, 17% de rendimiento para las dos etapas). EM (IEP⁺): m/z 332,18 (M + H)⁺.



B) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)pivalamida

- 20 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 91. Se convirtió 4-(3-fluoro-4-pivalamidofenoxi)picolinamida (110 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (4 ml) en N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)pivalamida (70 mg, 70% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 304,21 (M + H)⁺.



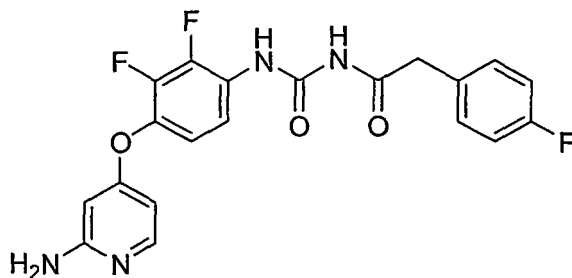
C) 4-(4-Amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-amina

Una solución de *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)pivalamida (70 mg, 0,23 mmol) en 3 ml de MeOH se añadió 2 ml de HCl 6 N. La mezcla se calentó entonces a reflujo durante 48 h. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por extracción con sólidos (cartucho de extracción Waters Oasis[®] MCX) dando 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-amina (27 mg, 54% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 220,21 (M + H)⁺.

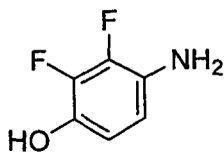
D) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa F del Ejemplo 87. Se convirtió 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-amina (28 mg, 0,095 mmol) en THF (2,0 ml) en 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético (23 mg, 47% de rendimiento) después de purificación por HPLC preparativa. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,70 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 3 H), 6,64 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,11 (s, 1H), 3,75 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 399,12 (M + H)⁺.

Ejemplo 97



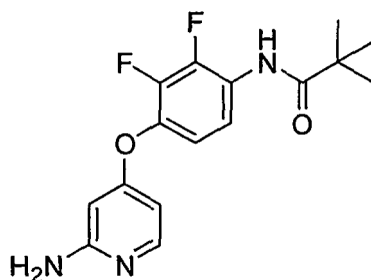
1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,3-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético



A) 4-Amino-2,3-difluorofenol

A una solución de 1,2,3-trifluoro-4-Nitrobenceno (Aldrich, 15,0 g, 84,7 mmol) en DMF (25,0 ml) se añadieron K₂CO₃ (17,6 g, 127,8 mmol) y alcohol bencílico (8,8 ml, 85,0 mmol). La suspensión se agitó durante la noche. a la mezcla de reacción se añadió entonces H₂O (100 ml) y la solución se mantuvo a 4 °C durante la noche. El precipitado se recogió a continuación y se lavó con H₂O dando una mezcla de dos isómeros (22,4 g) [1-(benciloxi)-2,3-difluoro-4-Nitrobenceno y 2-(benciloxi)-3,4-difluoro-1-Nitrobenceno en a relación de 1:1].

A una solución de [1-(benciloxi)-2,3-difluoro-4-Nitrobenceno y 2-(benciloxi)-3,4-difluoro-1-Nitrobenceno] (22,4 g, 84,5 mmol) en EtOAc (20,0 ml) y MeOH (100,0 ml) se añadió Pd al 10%/C (1,0 g). La suspensión se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La suspensión se filtró entonces y se concentró a vacío dando una mezcla de dos isómeros (12,6 g) [4-amino-2,3-difluorofenol y 6-amino-2,3-difluorofenol en una relación de 1:1]. EM (IEP⁺): m/z 146,00 (M + H)⁺.

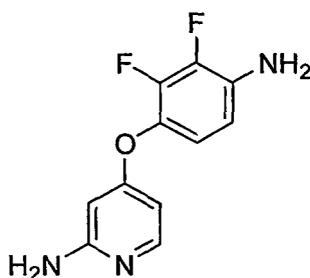


B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,3-difluorofenil)pivalamida

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 90. Se convirtió una mezcla de 4-amino-2,3-difluorofenol y 6-amino-2,3-difluorofenol (580 mg, 4,0 mmol) en una mezcla de 4-(4-amino-2,3-difluorofenoxi)picolinamida y 4-(6-amino-2,3-difluorofenoxi)picolinamida (300 mg). EM (IEP⁺): m/z 266,13 (M + H)⁺.

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 96. Se convirtió una mezcla de 4-(4-amino-2,3-difluorofenoxi)picolinamida y 4-(6-amino-2,3-difluorofenoxi)picolinamida (300 mg, 1,13 mmol) en una mezcla de 4-(2,3-difluoro-4-pivalamidofenoxi)picolinamida y 4-(2,3-difluoro-6-pivalamidofenoxi)picolinamida (406 mg). EM (IEP⁺): m/z 350,20 (M + H)⁺.

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 91. Se hizo reaccionar una mezcla de 4-(2,3-difluoro-4-pivalamidofenoxi)picolinamida y 4-(2,3-difluoro-6-pivalamidofenoxi)picolinamida (400 mg) con bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno dando *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,3-difluorofenil)pivalamida, sal del ácido trifluoroacético (120 mg, 24% de rendimiento) después de purificación por HPLC preparativa. EM (IEP⁺): m/z 322,23 (M + H)⁺.



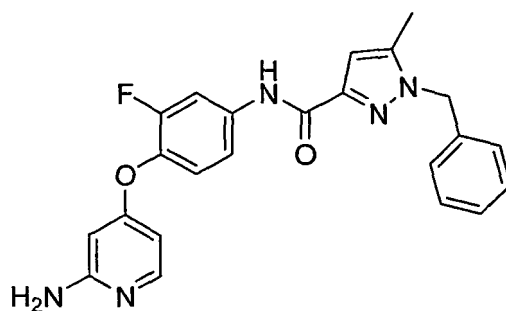
C) 4-(4-Amino-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-amina

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 96. *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,3-difluorofenil)pivalamida, sal del ácido trifluoroacético (120 mg, 0,27 mmol) se convirtió en 4-(4-amino-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-amina (52 mg, 81% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 238,11 (M + H)⁺.

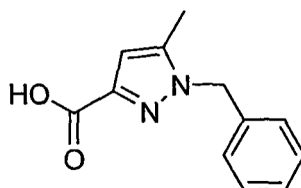
D) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,3-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa F del Ejemplo 87. Se convirtió 4-(4-Amino-2,3-difluorofenoxi)piridin-2-amina (24 mg, 0,10 mmol) en THF (3,0 ml) en 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,3-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético (21 mg, 40% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,27 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,73 (s, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,20 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,75 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 417,10 (M + H)⁺.

Ejemplo 98



***N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-bencil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, sal clorhidrato**



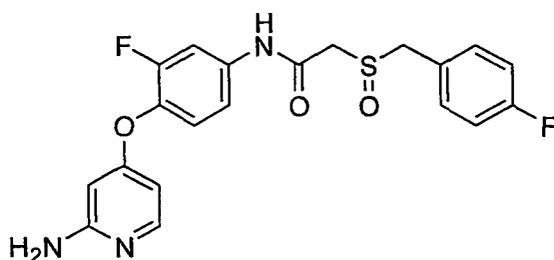
A) Ácido 1-bencil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

- 5 A una solución de diclorhidrato de 1-bencilhidrazina (Aldrich, 0,98 g, 5,0 mmol) en EtOH (30 ml) se añadieron DIEA (2,0 ml) y 2,4-dioxopentanoato de etilo (0,70 ml, 5,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (10 ml). La solución se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar, la solución se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La fase acuosa se neutralizó hasta pH 2,0 y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se filtró y se concentró dando
10 ácido 1-bencil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,0 g, 92% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 217,12 (M + H)⁺.

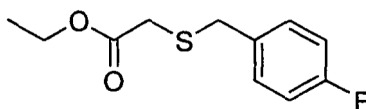
B) *N*-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-bencil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, sal clorhidrato

- Se acopló 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 25 mg, 0,11 mmol) con ácido 1-bencil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (25 mg, 0,11 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando clorhidrato de *N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-bencil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (10 mg, 20% de rendimiento) después de purificación por HPLC prep. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 7,8-7,98 (m, 3H), 7,00-7,65 (m, 9H), 6,71 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); EM (IEP⁺): m/z 418,21 (M + H)⁺.
15

Ejemplo 99



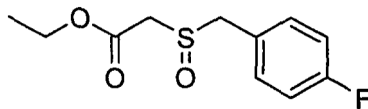
- 20 **2-(4-Fluorobencilsulfinil)-*N*-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal clorhidrato**



A) 2-(4-Fluorobenciltio)acetato de etilo

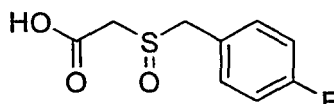
A una solución de 2-mercaptoacetato de etilo (Aldrich, 1,0 ml, 9,1 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) se añadieron K₂CO₃ (2,76 g, 20,0 mmol) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (2,27 g, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 12 h. Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ dando 2-(4-fluorobenciltio)acetato de etilo (1,89 g, 91% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 251,08 (M + H)⁺.



5 B) 2-(4-Fluorobencilsulfinil)acetato de etilo

A una solución de 2-(4-fluorobenciltio)acetato de etilo (1,89 g, 8,29 mmol) en DCM (20,0 ml) a -40 °C se añadió una solución de m-CPBA (77%, 1,86 g, 8,29 mmol) en DCM (20,0 ml) gota a gota. La solución se agitó desde -40 °C hasta temperatura ambiente durante la noche. La solución luego se inactivó con dietilén triamina ligada a polímero. Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ dando 2-(4-fluorobencilsulfinil)acetato de etilo (2,0 g, 98% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 267,09 (M + H)⁺.



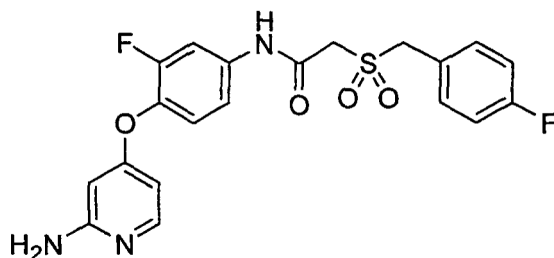
C) Ácido 2-(4-fluorobencilsulfinil)acético

A una solución de 2-(4-fluorobencilsulfinil)acetato de etilo (1,60 g, 6,55 mmol) en THF (10,0 ml) y MeOH (20,0 ml) se añadió NaOH 1N (20,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la solución acuosa que quedó se neutralizó con HCl 1 N (25,0 ml). Ésta se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml) y la fase orgánica reunida se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró entonces y se concentró a vacío dando ácido 2-(4-fluorobencilsulfinil)acético (1,25 g, 88% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 217,05 (M + H)⁺.

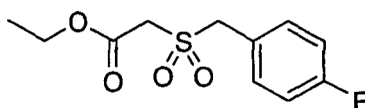
D) 2-(4-Fluorobencilsulfinil)-N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal clorhidrato

Se acopló diclorhidrato de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 29 mg, 0,10 mmol) con ácido 2-(4-fluorobencilsulfinil)acético (22 mg, 0,1 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando 2-(4-fluorobencilsulfinil)-N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal clorhidrato (17 mg, 37% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,85 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 4H), 7,23 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,70 (m, 1H), 6,13 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 13,0 Hz); EM (IEP⁺): m/z 418,26 (M + H)⁺.

Ejemplo 100

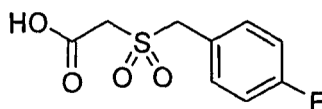


2-(4-Fluorobencilsulfonyl)-N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal clorhidrato



A) 2-(4-Fluorobencilsulfonyl)acetato de etilo

A una solución de 2-(4-fluorobencilsulfinil)acetato de etilo (370 mg, 1,52 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió m-CPBA (77%, 450 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se inactivó con dietilen triamina ligada a polímero (1,5 g). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío dando 2-(4-fluorobencilsulfinil)acetato de etilo (360 mg, 91% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 283,10 (M + H)⁺.



5

B) Ácido 2-(4-fluorobencilsulfinil)acético

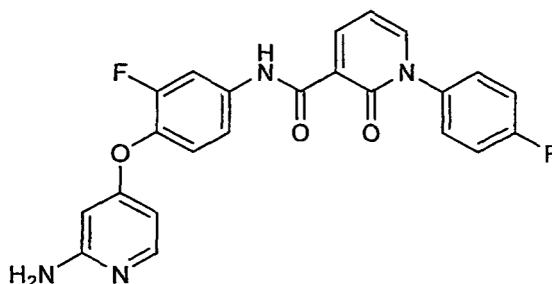
Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 99. Se convirtió 2-(4-fluorobencilsulfinil)acetato de etilo (340 mg, 1,31 mmol) en ácido 2-(4-fluorobencilsulfinil)acético (270 mg, 81% de rendimiento). EM (IEP⁺): m/z 255,05 (M + H)⁺.

10 C) 2-(4-Fluorobencilsulfinil)-N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal clorhidrato

Se acopló diclorhidrato de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (50 mg, 0,17 mmol) con ácido 2-(4-fluorobencilsulfinil)acético (33 mg, 0,14 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando 2-(4-fluorobencilsulfinil)-N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)acetamida, sal clorhidrato (30 mg, 45% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,80-7,90 (m, 3H), 7,47 (m, 4H), 7,26 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,69 (s, 2H), 4,27 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 434,15 (M + H)⁺.

15

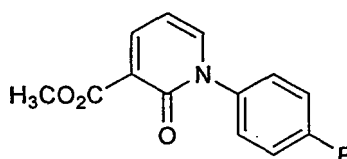
Ejemplo 101



N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato

sal

20

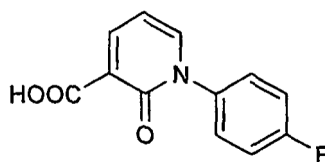


A) 1-(4-Fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-oxo-2H-pirano-3-carboxilato de metilo (Aldrich, 2,31 g, 15 mmol) en THF (40 ml) y DMF (10 ml) a ta se añadió 4-fluoroanilina (1,67 g, 15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. Se observó precipitación de sólido. Al intermedio aducto de 4-fluoroanilina formado por la adición de Michael obtenido *in situ* se añadió EDCI.HCl (3,85 g, 20 mmol) y DMAP (120 mg) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron HCl acuoso 1N (50 ml) y EtOAc (150 ml), la fase de EtOAc se separó, y la fase acuosa se lavó con EtOAc (150 ml), la fase de EtOAc reunida se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío obteniendo un material semisólido (-4,4 g). A este producto bruto se añadieron éter (100 ml) y metanol (15 ml), se agitó y el sólido se filtró obteniendo el producto sólido no deseado (870 mg). La solución del filtrado se concentró obteniendo un producto semisólido bruto deseado (2,95 g, 80 % bruto) que era suficientemente puro para usar en la etapa siguiente sin purificación posterior. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,23 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,17 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,32 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 3,89 (s, 3H); EM(EP⁺) m/z 248,2 (M + H)⁺.

25

30



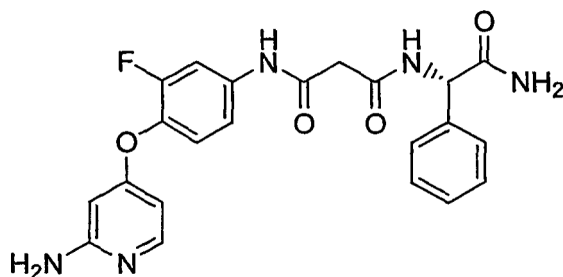
B) Ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (bruto 2,45 g, 12 mmol) y NaOH acuoso 6 N (2,5 ml) en metanol (60 ml) se agitó a ta durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió HCl conc (1 ml) lentamente y con agitación a ta, se filtró el sólido precipitado, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó obteniendo el producto ácido deseado (2,1 g) como un sólido amarillo. La solución del filtrado se concentró a vacío. El residuo se mezcló con agua (50 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 130 ml). Las fases de EtOAc se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se trituroó con una pequeña cantidad de éter obteniendo la segunda tanda de producto (195 mg, total 2,30 g, 82 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,47 (dd, 1H, J = 7,2, 2,2 Hz), 8,19 (dd, 1H, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,42 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,78 (t, 1H, J = 7,1 Hz); EM (IEP⁺) m/z 234,2 (M + H)⁺.

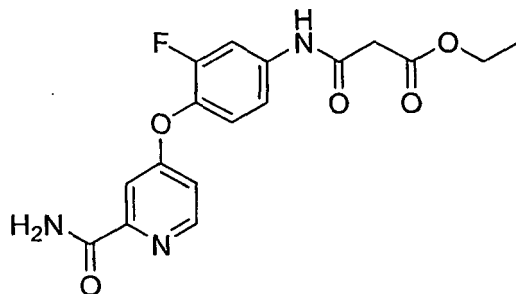
C) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato

Se acopló 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 58 mg, 0,20 mmol) con ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (47 mg, 0,20 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato (22 mg, 23% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,40-7,60 (m, 6H), 6,72 (m, 2H), 6,17 (d, 1H, J = 2,5 Hz); EM (IEP⁺) m/z 435,18 (M + H)⁺.

Ejemplo 102



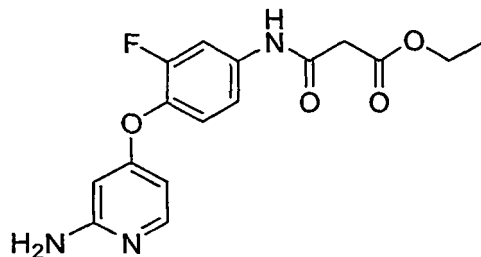
(S)-N¹-(2-Amino-2-oxo-1-feniletíl)-N³-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal clorhidrato



A) 3-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo

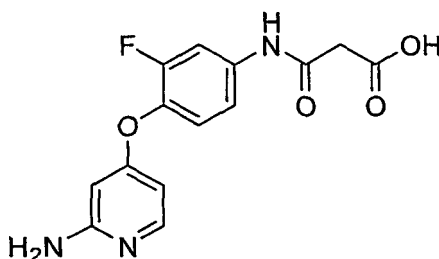
A una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)picolinamida (Compuesto B' del Ejemplo 24, 1,0 g, 4,0 mmol) en DMF (10,0 ml) se añadieron DIEA (2,0 ml) y 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (Aldrich, 0,75 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (0,20 ml, 1,6 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se diluyó entonces con EtOAc (200 ml). Ésta se lavó con H₂O y salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. Después de filtración y concentración, el residuo se trituroó con DCM y se filtró dando 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxo propanoato de etilo (900 mg, 62% de rendimiento). EM (IEP⁺) m/z

362,28 (M + H)⁺.



B) 3-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo

- 5 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa A del Ejemplo 91. Se convirtió 3-(4-(2-carbamoylpíridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxo propanoato de etilo (900 mg, 2,5 mmol) en DMF (10,0 ml) en 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo (710 mg, 86% de rendimiento). EM (IEP⁺) m/z 334,26 (M + H)⁺.



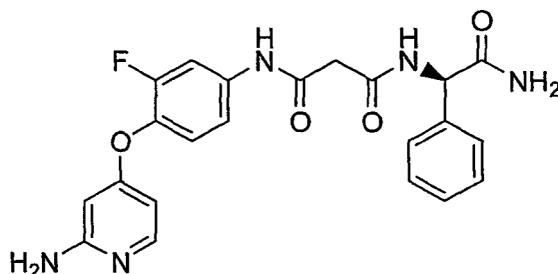
C) Ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico

- 10 Se preparó de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 99. Se convirtió 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo (700 mg, 2,10 mmol) en ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (630 mg, 98% de rendimiento). EM (IEP⁺) m/z 306,20 (M + H)⁺.

D) (S)-N¹-(2-Amino-2-oxo-1-feniletíl)-N³-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal clorhidrato

- 15 Se acopló ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (30 mg, 0,10 mmol) con clorhidrato de (S)-2-amino-2-fenilacetamida (Acros, 28 mg, 0,15 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando (S)-N¹-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-N³-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal clorhidrato (25 mg, 53% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,77-7,90 (m, 4H), 7,20-7,45 (m, 8H), 6,70 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,48 (d, 1H, J = 15,0 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 15,0 Hz); EM (IEP⁺) m/z 438,26 (M + H)⁺.

20 **Ejemplo 103**

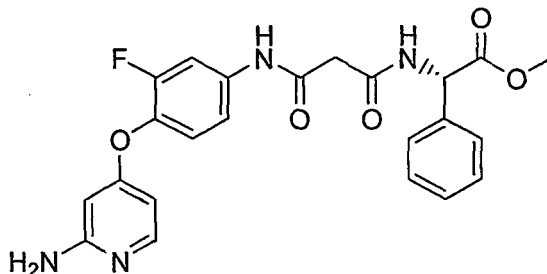


(R)-N¹-(2-Amino-2-oxo-1-feniletíl)-N³-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal clorhidrato

- 25 Se acopló ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto C del Ejemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) con (R)-2-amino-2-fenilacetamida clorhidrato de (Bachem, 28 mg, 0,15 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando (R)-N¹-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-N³-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)malonamida, sal clorhidrato (14 mg, 30% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,75-7,88 (m, 4H), 7,20-7,43 (m, 8H), 6,66 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,35 (d,

1H, $J = 8,0$ Hz), 3,45 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,37 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz); EM (IEP⁺) m/z 438,23 (M + H)⁺.

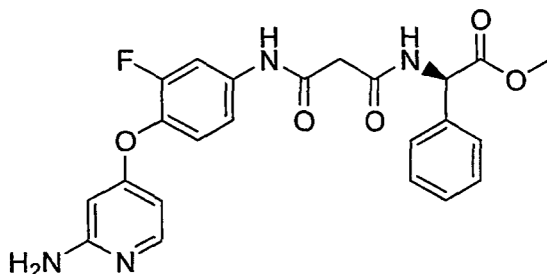
Ejemplo 104



(S)-2-(3-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de metilo, sal clorhidrato

Se acopló ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto C del Ejemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) con clorhidrato de (S)-2-amino-2-fenilacetato de metilo (Aldrich, 30 mg, 0,10 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando (S)-2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de metilo, sal clorhidrato (21 mg, 43% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,75-7,88 (m, 3H), 7,42 (m, 7H), 6,72 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,12 (s, 1H), 5,45 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,63 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H); EM (IEP⁺) m/z 453,26 (M + H)⁺.

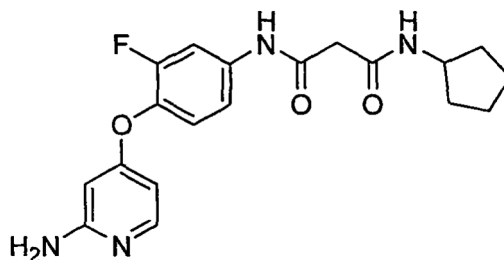
Ejemplo 105



(R)-2-(3-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de metilo, sal clorhidrato

Se acopló ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto C del Ejemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) con (R)-2-amino-2-fenilacetato de metilo, sal clorhidrato (Aldrich, 30 mg, 0,10 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando (R)-2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de metilo, sal clorhidrato (25 mg, 51% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,03 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,77-7,88 (m, 3H), 7,42 (m, 7H), 6,71 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,12 (s, 1H), 5,44 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,63 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 2H); EM (IEP⁺) m/z 453,29 (M + H)⁺.

Ejemplo 106

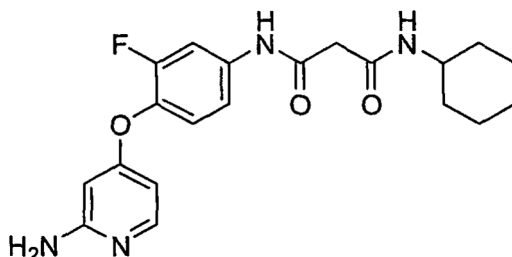


N¹-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-N³-ciclopentilmalonamida, sal clorhidrato

Se acopló ácido 3-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto C del Ejemplo 102, 30

mg, 0,10 mmol) con ciclopentanamina (Aldrich, 17 mg, 0,2 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando *N*¹-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-ciclopentilmalonamida, sal clorhidrato (18 mg, 44% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,34 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,77-7,88 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 6,12 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (m, 2H); EM (IEP⁺) *m/z* 373,30 (M + H)⁺.

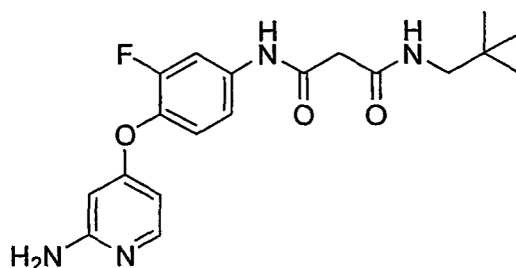
Ejemplo 107



***N*¹-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-ciclohexilmalonamida, sal clorhidrato**

Se acopló ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto C del Ejemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) con ciclohexanamina (Aldrich, 20 mg, 0,2 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando *N*¹-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-ciclohexilmalonamida, sal clorhidrato (22 mg, 52% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 14,00 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,97 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,88 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,14 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 3,54 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 1,66-1,75 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 5H); EM (IEP⁺) *m/z* 387,32 (M + H)⁺.

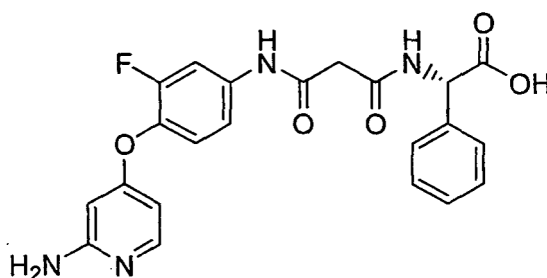
Ejemplo 108



***N*¹-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-Neopentilmalonamida, sal clorhidrato**

Se acopló ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto C del Ejemplo 102, 30 mg, 0,10 mmol) con 2,2-dimetilpropan-1-amina (Aldrich, 12 mg, 0,2 mmol) de una forma similar a la que se describe en la Etapa C del Ejemplo 1 dando *N*¹-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-*N*³-Neopentilmalonamida, sal clorhidrato (13 mg, 32% de rendimiento). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,34 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,87 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,13 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 3,34 (s, 2H), 2,91 (d, 2H, *J* = 6,5 Hz), 0,84 (s, 9H); EM (IEP⁺) *m/z* 375,32 (M + H)⁺.

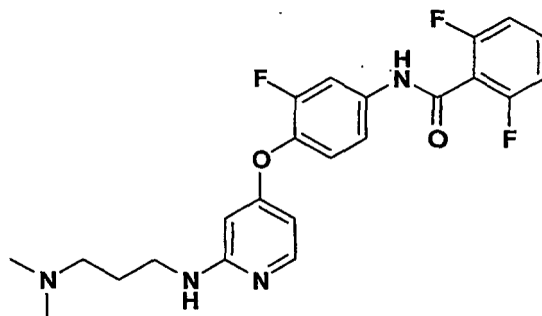
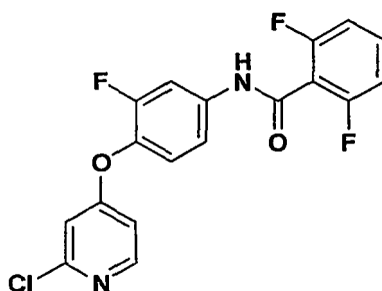
Ejemplo 109



Ácido (S)-2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacético, sal

clorhidrato

5 Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en la Etapa C del Ejemplo 99, se hidrolizó clorhidrato de (S)-2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacetato de metilo (Compuesto D del Ejemplo 102, 14 mg, 0,028 mmol) dando ácido (S)-2-(3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenilamino)-3-oxopropanamido)-2-fenilacético, sal clorhidrato (13 mg, 97% de rendimiento). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 13,20 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,92 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 7,70 (s, 2H), 7,41 (m, 8H), 6,69 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,12 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 5,35 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,42 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 439,27 ($M + H$) $^+$.

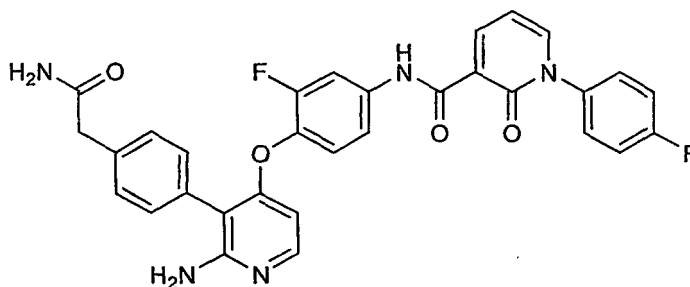
Ejemplo 110***N*-(4-(2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida, sal clorhidrato****A) *N*-(4-(2-Cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida**

15 Se trató una solución de 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorobencenamina (Compuesto B del Ejemplo 20, 64 mg, 0,27 mmol), THF (1 ml), Et₃N (100 μ l) gota a gota con cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (Aldrich, 33 μ l, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y la fase de EtOAc se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (102 mg, 100 %) como sólido blanco. EM (IEP $^+$): m/z 418,18 ($M + H$) $^+$.

B) *N*-(4-(2-(3-(Dimetilamino)propilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida, sal clorhidrato

20 Se purgó con N₂ una mezcla de *N*-(4-(2-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-2,6-difluorobenzamida (70 mg, 0,19 mmol), 3-(dimetilamino)propilamina (44 ml, 0,35 mmol), Cs₂CO₃ (85 mg, 0,26 mmol) y CuCl (17 mg, 0,17 mmol) en un vial con tapa a rosca. Se añadieron NMP y 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (31 mg, 0,17 mmol) a la mezcla que se trató entonces a 120 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase de EtOAc se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el producto bruto. La purificación del residuo por HPLC preparativa (Columna C) y conversión a la sal clorhidrato se llevó a cabo de una forma similar a la Etapa D del Ejemplo 33 dando el compuesto del epígrafe (7 mg, 7 %) como un sólido blanquecino. EM (IEP $^+$): m/z 517,37 ($M + H$) $^+$.

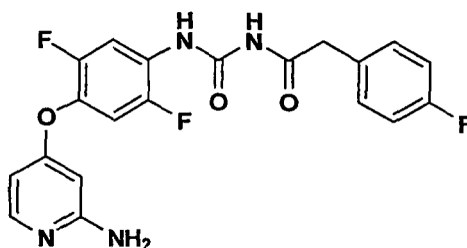
Ejemplo 111



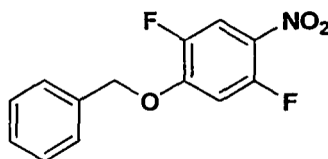
N-(4-(2-Amino-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato

Se trató una solución de 2-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida (Compuesto C del Ejemplo 78, 18 mg, 0,05 mmol) en DMF (1,5 ml) con ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Compuesto B del Ejemplo 101, 11 mg, 0,05 mmol), DIPEA (10 µl, 0,06 mmol) y TBTU (19 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna A) dando el compuesto del epígrafe como una sal TFA. La sal TFA se disolvió en MeOH anhidro y se trató con HCl 1 M / Et₂O a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró entonces a vacío dando el compuesto del epígrafe (15 mg, 47%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H, J = 2,2, 7,1 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 2,2, 6,7 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 2,2, 12,6 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 10H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H, J = 7,2, 7,2 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,95 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 568,23 (M + H)⁺.

Ejemplo 112

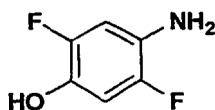


1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)urea, sal de ácido clorhídrico



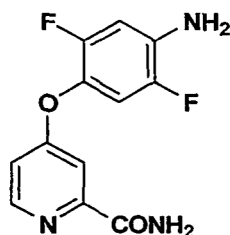
A) 1-((2,5-Difluoro-4-Nitrofenoxi)metil)benceno

Una mezcla de 2,4,5-trifluoronitrobenceno (5,4 g, 30,8 mmol), alcohol bencílico (3,2 ml, 30,8 mmol) y carbonato potásico (6,4 g, 46,1 mmol), en DMF (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió agua (60 ml) y la mezcla se enfrió a 4 °C durante 24 h. El precipitado resultante se filtró, se aclaró con agua y se secó a vacío proporcionando el producto (7,5 g, 92%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,90-7,94 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 5H), 6,85-6,90 (m, 1H), 5,22 (s, 2H).



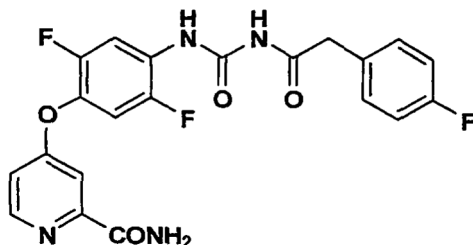
B) 4-Amino-2,5-difluorofenol

A un matraz cargado con 1-((2,5-difluoro-4-Nitrofenoxi)metil)benceno (4,1 g, 15,6 mmol), que se evacuó secuencialmente y luego se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió paladio al 10% sobre carbón (0,40 g). A los sólidos, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió metanol anhidro (100 ml). La mezcla se agitó luego bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante treinta minutos, antes de filtrar la mezcla a través de un lecho de Celite®, que se aclaró luego con metanol. El filtrado se concentró a vacío, luego se sometió a destilación azeotrópica con tolueno proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón oscuro (2,2 g, 99%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 9,05 (s ancho, 1H), 6,53-6,65 (m, 2H), 4,68 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 146 (M+H) $^+$.



C) 4-(4-Amino-2,5-difluorofenoxi)picolinamida

A una mezcla de hidruro potásico (dispersión al 30-35% en aceite mineral, 1,9 g, 13,9 mmol) en DMF (30 ml) se añadió 4-amino-2,5-difluorofenol (1,7 g, 11,6 mmol) como una solución en DMF (5 ml). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se añadió 4-cloropicolinamida (1,8 g, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 135 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de litio acuoso al 10% y luego se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO $_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido resultante se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO $_4$), se filtró y se concentró a vacío hasta un sólido (3,0 g, 98%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,51-8,57 (m, 1H), 8,14 (s ancho, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,17-7,30 (m, 2H), 6,74-6,80 (m, 1H), 5,62 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 266 (M+H) $^+$.



D) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

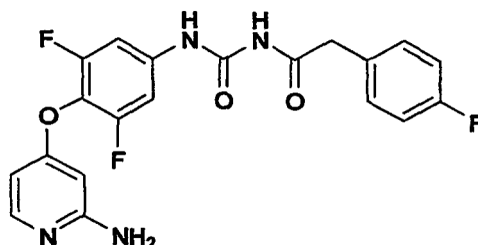
A una mezcla homogénea de 4-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)picolinamida (0,15 g, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol). La mezcla se agitó durante dos minutos a temperatura ambiente antes de añadir isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,36 M en tolueno, 2,0 ml, 0,72 mmol). Después de 3,5 horas, se añadió a la mezcla de reacción isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (0,36 M en tolueno, 2,0 ml, 0,72 mmol). Después de otras dos horas, se añadió a la mezcla de reacción isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetilo (0,36 M en tolueno, 2,0 ml, 0,72 mmol). La mezcla luego se agitó durante 16 horas antes de ser concentrada a vacío. El residuo se trató con Et $_2$ O y sonicación y el sólido blanco resultante se separó por filtración. El sólido se trató con Et $_2$ O y sonicación dos veces más antes de filtrar a vacío que proporcionó un sólido blanco (0,23 g, 91%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,29 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,21-8,26 (m, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,12-7,44 (m, 6H), 3,77 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 445 (M+H) $^+$.

E) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)urea, sal de ácido clorhídrico

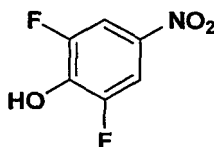
Se añadió bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (Aldrich, 0,18 g, 0,42 mmol) a una solución de 1-(4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)urea (0,13 g, 0,30 mmol), agua (0,01 ml, 0,60 mmol) y piridina (0,05 ml, 0,66 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. Después de diez minutos, se añadió más DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó luego durante 16 horas antes de ser concentrada a vacío hasta aproximadamente la mitad de su volumen original. La mezcla resultante se repartió entre HCl 6 N y Et $_2$ O la solución acuosa se extrajo con Et $_2$ O y las fases orgánicas reunidas se descartaron. La fase acuosa se neutralizó con NaHCO $_3$ (ac) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na $_2$ SO $_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-5% en CHCl $_3$) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con HCl (4 N en dioxano,

0,5 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora, antes de ser liofilizada proporcionando el compuesto del epígrafe (73 mg, 53%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 13,54 (s ancho, 1H), 11,35 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 7,95-8,01 (m, 3H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 6,72-6,74 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,78 (s, 2H); EMAR (IEP $^+$): 417,1175 (M+H) $^+$ calculado, 417,1187 (M+H) $^+$ encontrado.

Ejemplo 113

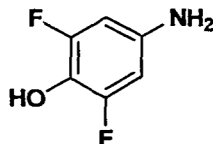


1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético



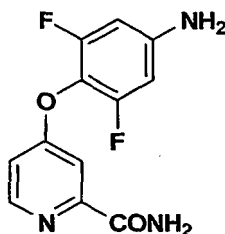
10 A) 2,6-Difluoro-4-Mitrofenol

Se convirtió 2,6-difluorofenol (10,0 g, 76,9 mmol) en el compuesto del epígrafe (12,7 g, 94%) de una forma similar a las condiciones descritas por Kirk et al. J. Heterocyclic Chem. 1976, 13, 1253. RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 12,15 (s ancho, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H).



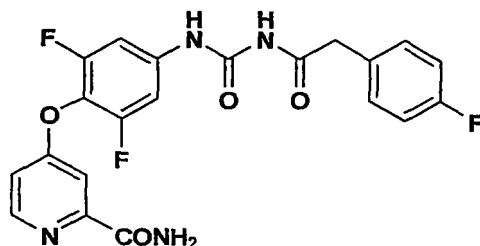
15 B) 4-Amino-2,6-difluorofenol

Se convirtió 2,6-difluoro-4-Mitrofenol (2,1 g, 12,1 mmol) en el compuesto del epígrafe (1,7 g, 99%) de una forma similar a como se describe por Demopoulos et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 2706. EM (IEP $^+$) m/z 146 (M+H) $^+$.



C) 4-(4-Amino-2,6-difluorofenoxi)picolinamida

Se convirtió 4-cloropicolinamida (0,47 g, 3,0 mmol) en el compuesto del epígrafe (0,23 g, 29%) de una forma similar a la preparación del Compuesto C del Ejemplo 112, salvo porque se usó 4-amino-2,6-difluorofenol (0,44 g, 3,0 mmol) en lugar de 4-amino-2,5-difluorofenol. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,60 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,22 (s ancho, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 6,43-6,49 (m, 2H), 5,94 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 266 (M+H) $^+$.



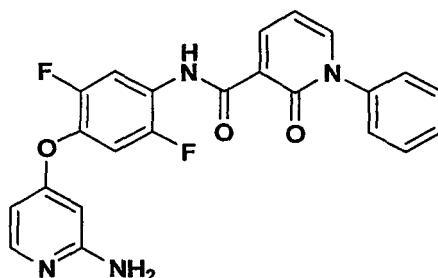
D) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

Se convirtió 4-(4-amino-2,6-difluorofenoxi)picolinamida (104 mg, 0,39 mmol) en el compuesto del epígrafe (91 mg, 52%) de una forma similar a la preparación del Compuesto D del Ejemplo 112. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,11 (s ancho, 1H), 7,72 (s ancho, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36-7,37 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 3,69 (s, 2H); EMAR (IEP $^+$), 445,1124 (M+H) $^+$ calculado, 445,1117 (M+H) $^+$ encontrado.

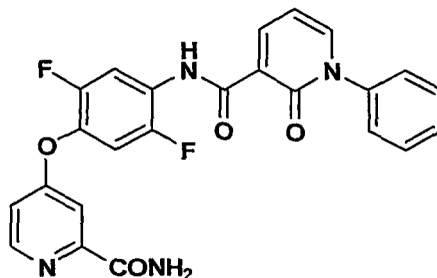
E) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)-acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

Se convirtió 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3,5-difluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea (87 mg, 0,20 mmol) en el compuesto del epígrafe de una forma similar a la preparación del Compuesto E del Ejemplo 112, salvo porque el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (YMC S10 ODS, 30 x 500 mm, gradiente de 30 minutos desde 58% hasta 90% de metanol acuoso con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se reunieron y liofilizaron proporcionando el compuesto del epígrafe (23 mg, 22%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,62-7,72 (m, 4H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 6,68-6,70 (m, 1H), 6,17-6,18 (m, 1H), 3,69 (s, 2H); EM (IEP $^+$) m/z 417 (M+H) $^+$.

Ejemplo 114



N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-2-oxo-1-fenil-2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal de ácido clorhídrico



A) 4-(2,5-Difluoro-4-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-fenoxi)picolinamida

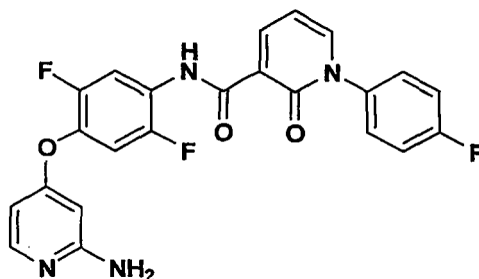
A una mezcla homogénea de ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Compuesto C del Ejemplo 57, 43 mg, 0,20 mmol) en DMF (4 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (22 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó hasta homogeneidad antes de añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (102 mg, 0,53 mmol). Después de dos minutos, se añadió 4-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)picolinamida (Compuesto C del Ejemplo 112, 53 g, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 40 °C y se agitó durante otras 143 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y LiCl al 10% (ac). La fase orgánica se lavó dos veces con LiCl al 10% (ac), luego se concentró

a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 1:3 hexano / EtOAc) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (45 mg, 49%). EM (IEP⁺) m/z 463 (M+H)⁺.

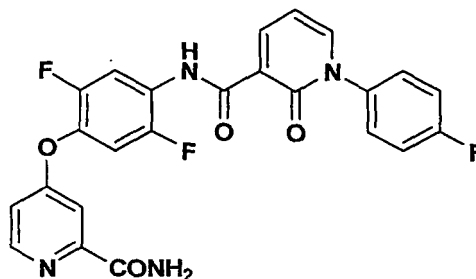
B) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal de ácido clorhídrico

Se convirtió 4-(2,5-difluoro-4-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-fenoxi)picolinamida (45 mg, 0,10 mmol) en el compuesto del epígrafe (19 mg, 40%) de una forma similar a la preparación del Compuesto E del Ejemplo 112. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,40 (s ancho, 1H), 12,47 (s, 1H), 8,53-8,57 (m, 2H), 8,12-8,13 (m, 1H), 7,92-7,93 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 5H), 6,66-6,72 (m, 2H), 6,19 (s, 1H); EMAR (FSI⁺), 435,1269 (M+H)⁺ calculado, 435,1258 (M+H)⁺ encontrado.

Ejemplo 115



N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal de ácido clorhídrico



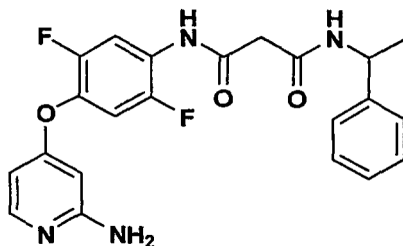
A) 4-(2,5-Difluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)picolinamida

A una mezcla homogénea de ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Compuesto B del Ejemplo 101, 50 mg, 0,21 mmol) y 4-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)picolinamida (Compuesto C del Ejemplo 112, 69 mg, 0,26 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (0,05 ml, 0,26 mmol) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-bis(tetrametilen)-uranio (TBTU) (83 mg, 0,26 mmol). La solución resultante se agitó durante 18 horas antes de ser inactivada con LiCl al 10% (ac). La mezcla se repartió entre EtOAc y LiCl al 10% (ac), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con LiCl al 10% (ac), luego se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano / EtOAc 1:3) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (22 mg, 22%). EM (IEP⁺) m/z 481 (M+H)⁺.

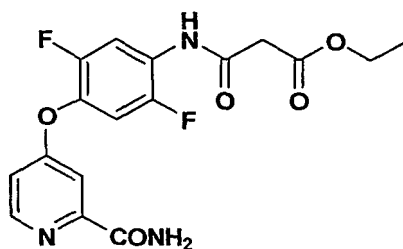
B) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal de ácido clorhídrico

Se convirtió 4-(2,5-difluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)picolinamida (22 mg, 0,04 mmol) en el compuesto del epígrafe (21 mg, 95%) de una forma similar a la preparación del Compuesto E del Ejemplo 112. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 13,71 (s ancho, 1H), 12,43 (s, 1H), 8,48-8,57 (m, 2H), 8,10-8,13 (m, 1H), 7,93-7,95 (m, 3H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 6,64-6,72 (m, 2H), 6,10 (s, 1H); EMAR (IEP⁺), 453,1175 (M+H)⁺ calculado, 453,1168 (M+H)⁺ encontrado.

Ejemplo 116

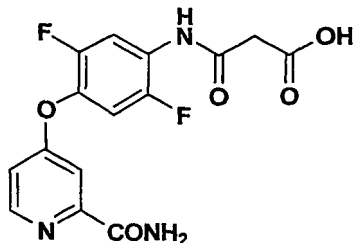


(±)*N*¹-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N*³-(1-feniletíl)malonamida, sal de ácido clorhídrico



A) 3-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo

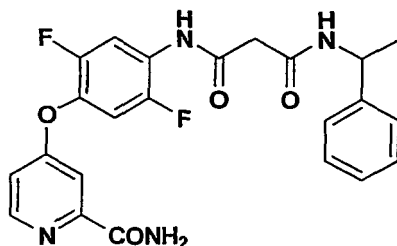
- 5 Se convirtió 4-(4-amino-2,5-difluorofenoxi)picolinamida (Compuesto C del Ejemplo 112, 1,0 g, 3,9 mmol) en el compuesto del epígrafe (320 mg, 22%) de una forma similar a la preparación del Compuesto A del Ejemplo 102. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,14-8,17 (m, 2H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 4,12 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,60 (s, 2H), 1,20 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); EM (IEP⁺) *m/z* 380 (M+H)⁺.



10

B) Ácido 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoico

- A una mezcla heterogénea de 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo (305 mg, 0,80 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió NaOH 1 M acuoso (1,70 ml, 1,70 mmol). Después de una hora de agitación, la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1N (5 ml). La reacción se extrajo con EtOAc antes de que las fases orgánicas reunidas se secaran (MgSO₄), se filtraran y se concentraran a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (317 mg) que se usó sin purificación posterior. EMAR (IEP⁺), 352,0745 (M+H)⁺ calculado, 352,0752 (M+H)⁺ encontrado.
- 15



C) (±)-4-(2,5-Difluoro-4-(3-oxo-3-(1-feniletílamino)propanamido)-fenoxi)picolinamida

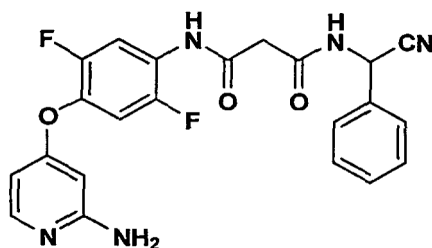
- 20 A una mezcla homogénea de ácido 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoico (89 mg, 0,25 mmol) y (±)-1-feniletanamina (Aldrich, 0,05 ml, 0,38 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (0,07 ml, 0,38mmol)

y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-bis(tetrametileno)uranio (TBTU) (121 mg, 0,38 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 horas antes de que se inactivara con LiCl al 10% (ac). La mezcla se repartió entre EtOAc y LiCl al 10% (ac), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con LiCl al 10% (ac), luego se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 1:3 hexano / EtOAc) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (42 mg, 37%). EMAR (IEP⁺), 455,1532 (M+H)⁺ calculado, 455,1528 (M+H)⁺ encontrado.

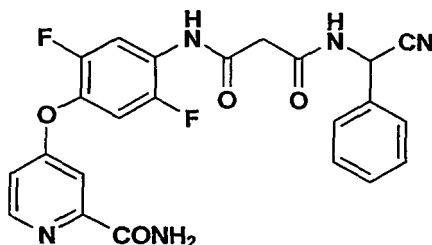
D) (±)-*N*¹-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N*³-(1-feniletil)malonamida, sal de ácido clorhídrico

Se convirtió (±)-4-(2,5-difluoro-4-(3-oxo-3-(1-feniletilamino)propanamido)fenoxi)-picolinamida (41 mg, 0,09 mmol) en el compuesto del epígrafe (26 mg, 62%) de una forma similar a la preparación del Compuesto E del Ejemplo 112. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,21-8,26 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,89 (s, 2H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H), 6,73-6,76 (m, 1H), 6,21-6,22 (m, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,35 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); EMAR (IEP⁺), 427,1582 (M+H)⁺ calculado, 427,1574 (M+H)⁺ encontrado.

Ejemplo 117



(±)-*N*¹-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N*³-(ciano(fenil)-metil)malonamida, sal del ácido trifluoroacético



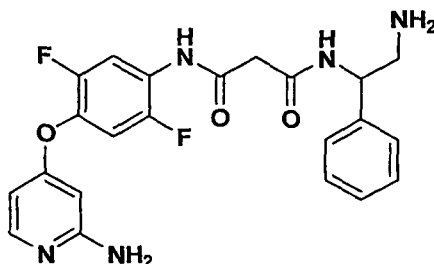
A) (±)-4-(4-(3-(Ciano(fenil)metilamino)-3-oxopropanamido)-2,5-difluorofenoxi)picolinamida

Se convirtió ácido 3-(4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoico (Compuesto B del Ejemplo 116, 70 mg, 0,20 mmol) en el compuesto del epígrafe (67 mg, 72%) de una forma similar a la preparación del Compuesto C del Ejemplo 116, salvo porque se usó clorhidrato de (±)-2-amino-2-fenilacetnitrilo (Aldrich, 47 mg, 0,28 mmol) en lugar de (±)-1-feniletanamina. EM (IEP⁺) *m/z* 466 (M+H)⁺.

B) (±)-*N*¹-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-*N*³-(ciano-(fenil)metil)malonamida, sal del ácido trifluoroacético

Se convirtió (±)-4-(4-(3-(ciano(fenil)metilamino)-3-oxopropanamido)-2,5-difluoro-fenoxi)picolinamida (65 g, 0,14 mmol) en el compuesto del epígrafe de una forma similar a la preparación del Compuesto E del Ejemplo 112, salvo porque el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (YMC S10 ODS, 30 x 500mm, gradiente de 30 minutos desde 34% hasta 90% de metanol acuoso con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se reunieron y liofilizaron proporcionando el compuesto del epígrafe (38 mg, 49%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, *J* = 7,63 Hz), 8,21-8,26 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, *J* = 7,2.Hz), 7,86 (s ancho, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,43-7,54 (m, 5H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,20-6,22 (m, 2H), 3,55 (m, 2H); EMAR (IEP⁺), 438,1378 (M+H)⁺ calculado, 438,1374 (M+H)⁺ encontrado.

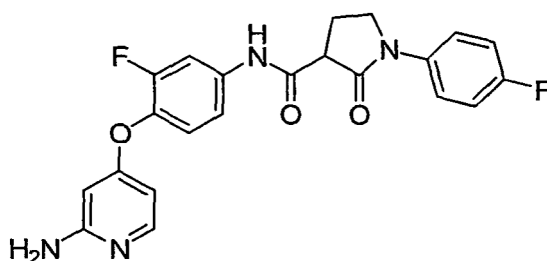
Ejemplo 118



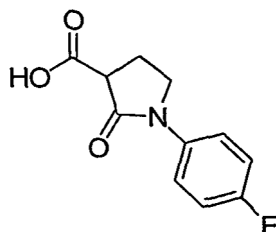
(±)-N¹-(2-Amino-1-feniletil)-N³-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)malonamida, sal del ácido bistrifluoroacético

Se convirtió (±)-N¹-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)-N³-(ciano(fenil)-metil)malonamida, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto B del Ejemplo 117, 21 mg, 0,04 mmol) en el compuesto del epígrafe de una forma similar a las condiciones descritas por Campiani, et al. (Tetrahedron 2002, 58, 3689). El boruro de cobalto se adquirió de Alfa Aesar. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (YMC S5 ODS, 10 x 250mm, gradiente de 30 minutos desde 10% hasta 90% de metanol acuoso con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se reunieron y liofilizaron proporcionando el compuesto del epígrafe (5 mg, 21%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,12-8,17 (m, 1H), 7,90-7,94 (m, 3H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 4H), 6,60-6,62 (m, 1H), 6,09-6,10 (m, 1H), 5,09-5,10 (m, 1H), 3,10-3,50 (m, 6H); EMAR (IEP⁺), 442,1691 (M+H)⁺ calculado, 442,1678 (M+H)⁺ encontrado.

Ejemplo 119



N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida

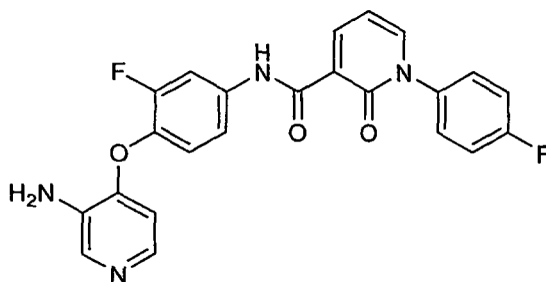
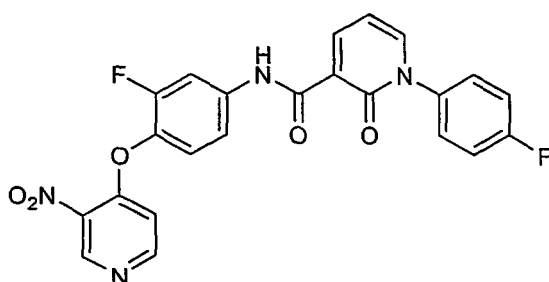


A) Ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

A una solución de 6,6-dimetil-5,7-dioxaspiro[2,5]octano-4,8-diona (Aldrich, 51 mg, 0,3 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió 4-fluoroanilina (Aldrich, 33 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se usó directamente en la etapa siguiente.

B) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxamida

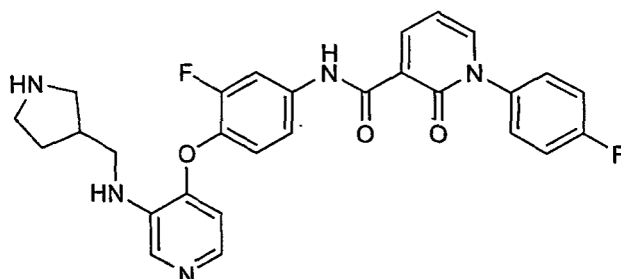
A una mezcla de ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (0,3 mol), 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (Compuesto B del Ejemplo 24, 21,9 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml), se añadió HATU (76 mg, 0,2 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se inactivó con 2 ml de metanol. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. Las fracciones deseadas se reunieron, se neutralizaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (18 mg, 43%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,76 (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,91 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (t, 1H, J = 10,0 Hz), 7,24 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,11 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,91 (m, 2H), 3,78 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 2,41 (m, 2H); EM (IEP⁺) m/z 425,15 (M + H)⁺.

Ejemplo 120**N-(4-(3-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida****5 A) N-(3-Fluoro-4-(3-Mitropiridin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

Se preparó a partir de 3-fluoro-4-(3-Mitropiridin-4-iloxi)bencenamina (Compuesto A del Ejemplo 72) de una forma similar a la del Ejemplo 62 dando el compuesto del epígrafe (89%) como un sólido color castaño. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,72 (dd, 1H, $J = 8, 4$ Hz), 8,60 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,40-7,32 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6,76 (t, 1H, $J = 8$ Hz); EM (IEP $^+$) m/z 465,18 (M + H) $^+$.

10 B) N-(4-(3-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

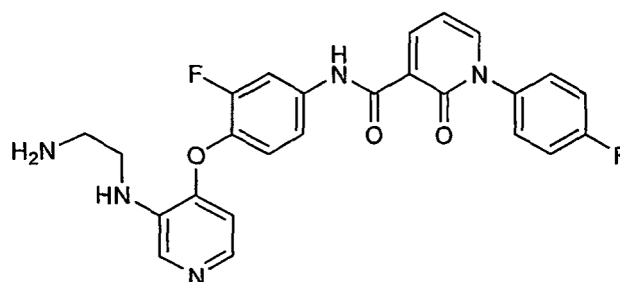
Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 10% / EtOAc) dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (58%) como un sólido blanquecino. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,07 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H, $J = 7,6, 2,4$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $J = 6,4, 2$ Hz), 8,04 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, $J = 13,2, 2,4$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,22 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,74 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 5,26 (s ancho, 2H); EM (IEP $^+$): m/z 435,26 (M + H) $^+$.

Ejemplo 121**20 N-(3-Fluoro-4-(3-pirrolidin-3-ilmetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato**

A N-(4-(3-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 120, 30 mg, 0,07 mmol) en DCE (1 ml) se añadió éster *terc*-butílico del ácido 3-formil-pirrolidin-1-carboxílico (CB Research y Development Inc., 28 mg, 0,14 mmol), acético ácido (5 μl , 0,084 mmol), luego triacetoxiborohidruro sódico (23 mg, 0,104 mmol). Después de agitar a ta durante 6 h, se añadió una segunda porción (23 mg) de triacetoxiborohidruro sódico. Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla de reacción se cargó con HCl 4N en dioxano (5 ml) y se agitó

una hora más a ta. La reacción se diluyó con MeOH al 10% / EtOAc (10 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Fase acuosa se volvió a extraer con 10 ml de MeOH al 10% / EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC prep. Las fracciones apropiadas se concentraron para eliminar el metanol y luego se basificaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución acuosa se extrajo con MeOH al 10% / EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron a vacío. El residuo se liofilizó en acetonitrilo (1 ml) / agua (3 ml) / HCl ac 1N (0,2 ml) dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (25 mg, 60%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H, J = 7,6, 2 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, J = 6,4, 2 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 12,8, 2 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,52 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,75 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,72-3,64 (m, 3H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H); EM (IEP⁺) m/z 518,29 (M + H)⁺.

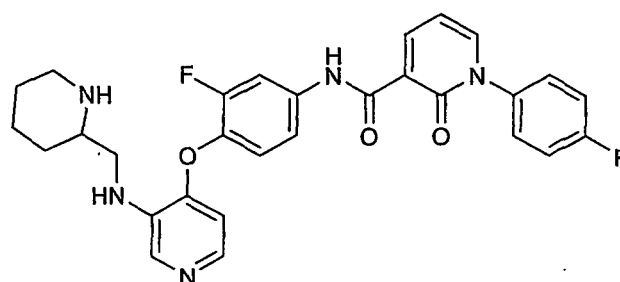
Ejemplo 122



***N*-(4-(3-(2-Aminoetilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato**

Se preparó de una forma similar al Ejemplo 121 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (52%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, J = 7,6, 2,4 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, J = 6,8, 2,4 Hz), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,42-7,34 (m, 3H), 6,92 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,68 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,00-2,99 (m, 2H); EM (IEP⁺) m/z 478,29 (M+H)⁺.

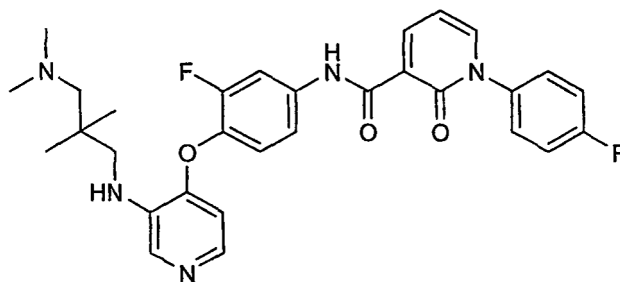
Ejemplo 123



***N*-(3-Fluoro-4-(3-(piperidin-2-ilmetilamino)piridin-4-iloxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato**

Se preparó de una forma similar al Ejemplo 121 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (71%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H, J = 7,2, 2 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, J = 6,8, 2 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 13,2, 2,4 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,51 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,75 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 3H), 1,58-1,44 (m, 2H); EM (IEP⁺) m/z 532,31 (M + H)⁺.

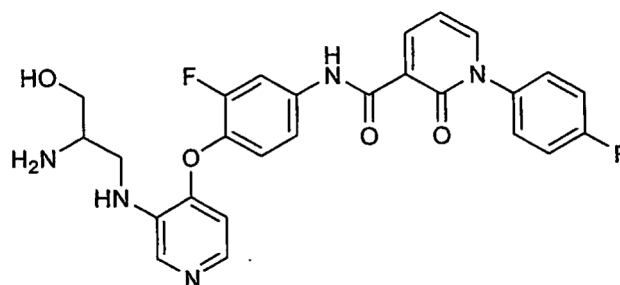
Ejemplo 124



***N*-(4-(3-(3-(Dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato**

5 Se preparó de una forma similar al Ejemplo 121 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (58%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, $J = 7,6$, 2 Hz), 8,09 (dd, 1H, $J = 6,8$, 2,4 Hz), 8,03 (dd, 1H, $J = 13,2$, 2,4 Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,44 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,33 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,07 (s, 6H); EM(EP $^+$) m/z 548,34 ($M + H$) $^+$.

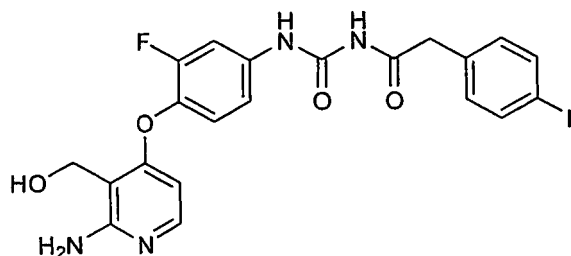
Ejemplo 125



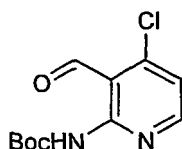
***N*-(4-(3-(2-Amino-3-hidroxipropilamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato**

10 Se preparó de una forma similar al Ejemplo 121 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (65%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, $J = 7,2$, 2 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, $J = 6,8$, 2,4 Hz), 8,03 (dd, 1H, $J = 12,8$, 2 Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 3H); EM (IEP $^+$) m/z 508,27 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 126

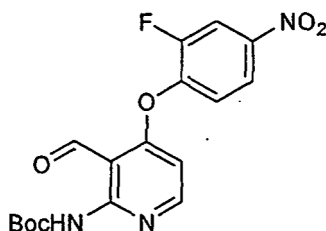


1-(4-(2-Amino-3-(hidroximetil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

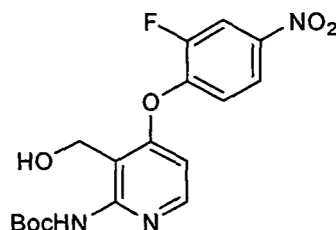


A) 4-Cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

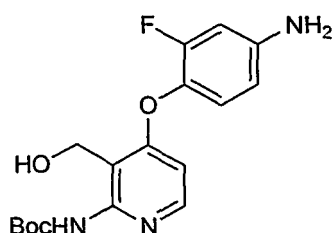
A éster *tert*-butílico del ácido (4-cloro-piridin-2-il)-carbámico (CB Research y Development Inc., 2,0 g, 8,75 mmol) en THF (18 ml) bajo nitrógeno a -78 °C, se añadió *n*-BuLi (13,7 ml, 21,9 mmol, 1,6 M en hexanos) gota a gota. Después de agitar a -78 °C durante 45 min, se añadió gota a gota una solución de DMF (1,93 ml) en THF (2 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa de HCl 1N y luego se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,95 g, 42%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 1,48 (s, 9H).

**B) 4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo**

A 2-fluoro-4-nitrofenol (Aldrich, 700 mg, 4,44 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro sódico (60%, 180 mg, 4,44 mmol). Después de agitar a ta durante 5 min, se añadió a la mezcla una solución de 4-cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,95 g, 3,7 mmol) en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 h. Después de enfriar hasta ta, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con solución acuosa al 10% de cloruro de litio (2 x 40 ml) seguido por solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50% / hexanos) dando el compuesto del epígrafe (1,0 g, 72%) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 10,59 (s, 1H), 8,37-8,25 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,60 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 1,59 (s, 9H).

**C) 4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo**

A 4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0,2 mmol) en metanol (1 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (7,6 mg, 0,20 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 ml). La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (65 mg, 86%) como un sólido blanco que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,28 (dd, 1H, *J* = 10,4, 2,8 Hz), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,45 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,68 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 4,81 (s, 2H), 1,57 (s, 9H); EM(EPD⁺) *m/z* 380,27 (M + H)⁺.

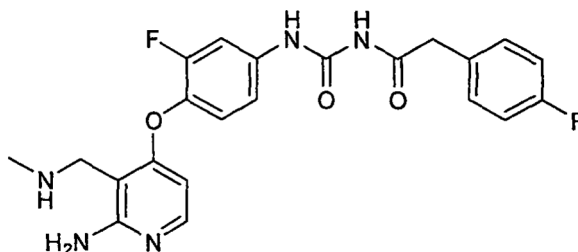
**D) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo**

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD δ 8,14 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,97 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,62-6,54 (m, 2H), 6,46 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,64 (s, 2H), 1,55 (s, 9H); EM (IEP^+) m/z 350,11 ($M + \text{H}$) $^+$.

E) 1-(4-(2-Amino-3-(hidroximetil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

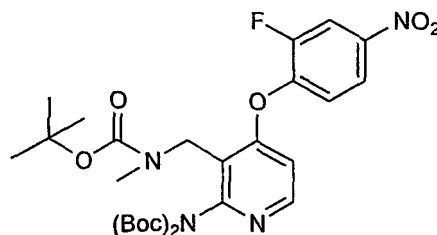
- 5 Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 13,6, 2,8$ Hz), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,19-7,02 (m, 3H), 6,16 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,57 (s, 2H), 3,69 (s, 2H); EM (IEP^+) m/z 429,16 ($M + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 127



10

1-(4-(2-Amino-3-((metilamino)metil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato



A) (2-Bis-BOC-amino-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo

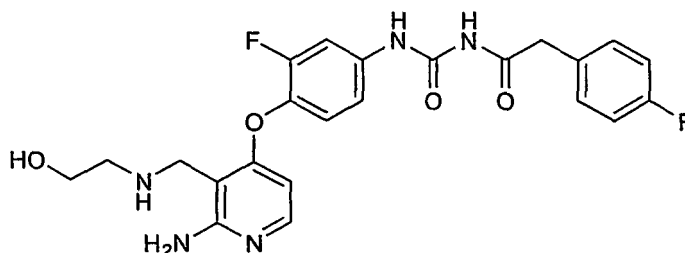
- 15 A 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto B del Ejemplo 126, 75 mg, 0,2 mmol) en dicloroetano (1 ml) a 0 °C se añadió metilamina (240 μl , 0,24 mmol, 2M en THF), acético ácido (14 μl , 0,24 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro sódico (400 mg, 1,89 mmol). Después de agitar a ta durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 20% / EtOAc) dando 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-((metilamino)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (37 mg, 47%) como un aceite amarillo.

- 20 A 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-((metilamino)metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (48 mg, 0,122 mmol) y DMAP (16 mg, 0,134 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (Aldrich, 32 mg, 0,15 mmol). Después de agitar a ta 30 min, se observó una mezcla de material bis-y tris-BOC (2:1). Se añadió una porción adicional de DMAP y dicarbonato de di-*terc*-butilo. Después de agitar a ta durante 30 min, la reacción se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (44 mg, 61%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD δ 8,50 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,15-7,97 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,64 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,44 (s, 27H); EM (IEP^+) m/z 593,34 ($M + \text{H}$) $^+$.

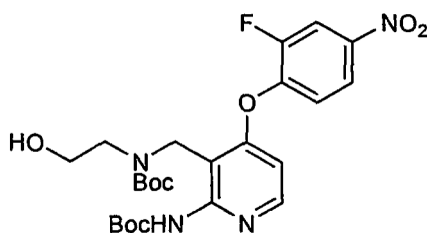
- 25 **B) 1-(4-(2-Amino-3-((metilamino)metil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato**

- 30 Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando la sal HCl del compuesto del epígrafe (60%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,88 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 4H), 6,52 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,02 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); EM (IEP^+) m/z 442,30 ($M + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 128



1-(4-(2-Amino-3-((2-hidroxi-etilamino)metil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético



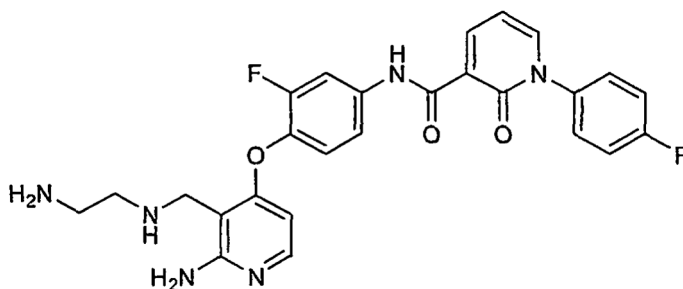
5 A) (2-BOC-amino-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)metil(2-hidroxi-etil)carbamato de *terc*-butilo

Se preparó de una forma similar a la Etapa A del Ejemplo 127 dando el compuesto del epígrafe (14%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,30 (dd, 1H, $J = 10,4, 2,8$ Hz), 8,23-8,20 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,71 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,40 (m, 2H), 1,57 (s, 18H); EM (IEP^+) m/z 523,32 ($M + \text{H}$) $^+$.

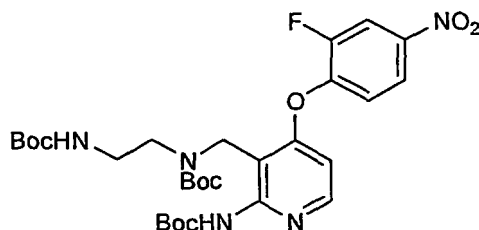
10 B) 1-(4-(2-Amino-3-((2-hidroxi-etilamino)metil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando la sal TFA del compuesto del epígrafe (45%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,87 (dd, 1H, $J = 12,8, 2,4$ Hz), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,34 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,18 (m, 2H); EM (IEP^+) m/z 472,24 ($M + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 129



N-(4-(2-Amino-3-((2-amino-etilamino)metil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético

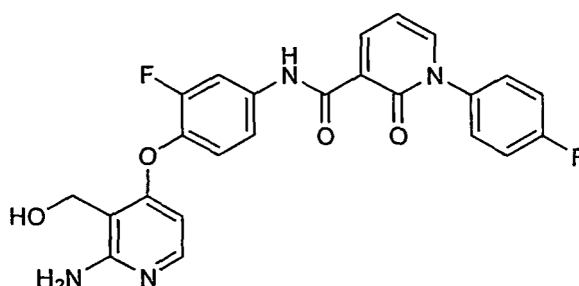
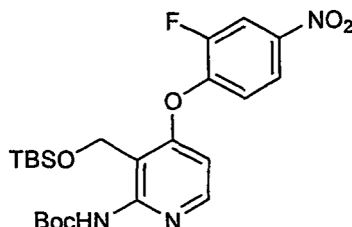


A) (2-BOC-amino-4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-3-il)metil(2-BOC-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo

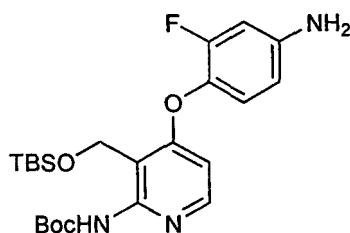
Se preparó de una forma similar a la Etapa A del Ejemplo 127 dando el compuesto del epígrafe (19%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,30 (dd, 1H, $J = 10, 2,4$ Hz), 8,23-8,20 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,65 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,61 (s, 27H); EM (IEP^+) m/z 622,47 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

5 B) *N*-(4-(2-Amino-3-((2-aminoetilamino)metil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético

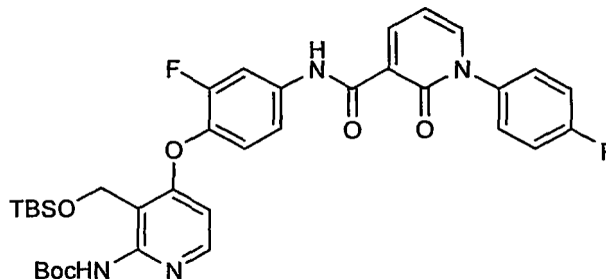
El grupo nitro se redujo de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 y luego se formó la amida de una forma similar al Ejemplo 62 dando la sal TFA del compuesto del epígrafe (28%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,09 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, $J = 7,2, 2$ Hz), 8,09 (dd, 1H, $J = 6,4, 2$ Hz), 7,99 (dd, 1H, $J = 12,8, 2,4$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 6,68 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,07 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,25 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,08 (m, 2H); EM (IEP^+) m/z 507,23 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 130**15 *N*-(4-(2-Amino-3-(hidroximetil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético****A) 3-((*terc*-Butildimetilsililoxi)metil)-4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

A 4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto C del Ejemplo 126, 100 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió imidazol (21 mg, 0,31 mmol) seguido por cloruro de *terc*-butildimetilsililo (40 mg, 0,26 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h, se añadió un segundo equivalente de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (40 mg, 0,26 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h y se diluyó entonces con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50% / hexanos) dando el compuesto del epígrafe (102 mg, 79%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,16 (dd, 1H, $J = 10,4, 2,8$ Hz), 8,09-8,05 (m, 2H), 7,29 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,84 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); EM (IEP^+) m/z 494,29 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

**B) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-((*terc*-butildimetilsililoxi)-metil)piridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo**

Se preparó de una forma similar a la Etapa C del Ejemplo 59 dando el compuesto del epígrafe (95 mg, 98%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 7,90 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,76 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,43 (dd, 1H, $J = 12,8, 2,8$ Hz), 6,39-6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,85 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); EM (IEP^+) m/z 464,34 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

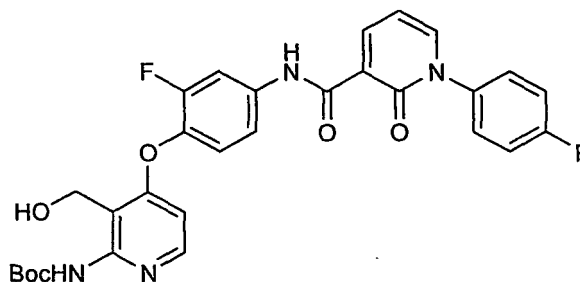


5

C) 3-((*tert*-Butildimetilsililo)metil)-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 62 dando el compuesto del epígrafe (86%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,51 (dd, 1H, $J = 7,6, 2,4$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,06 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,57 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,86 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); EM (IEP^+) m/z 679,34 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

10



D) 4-(2-Fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

A 3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (119 mg, 0,176 mmol) en THF (2 ml) a ta se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (260 μl , 0,264 mmol, 1 M en THF). Después de agitar a ta durante 30 min, la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua seguido por salmuera (10 ml de cada), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 5% / EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (66 mg, 66%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 8,62 (dd, 1H, $J = 7,2, 2$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,20 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 6,40 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 4,78 (s, 2H), 1,49 (s, 9H); EM (IEP^+) m/z 565,17 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

15

20

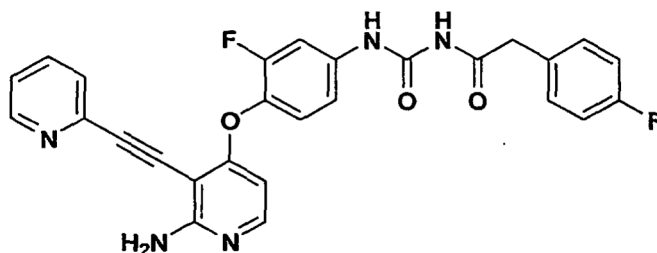
E) N-(4-(2-Amino-3-(hidroximetil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético

A 4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)-3-(hidroximetil)piridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (33 mg 0,058 mmol) en THF (2 ml) a ta se añadió HCl 4N en dioxano (10 ml). Después de agitar a ta durante 8 h, la reacción se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por HPLC prep. Las fracciones apropiadas se concentraron y se añadió tolueno (2 x 3 ml) y la mezcla resultante se concentró de nuevo. El residuo se liofilizó en acetonitrilo (1 ml) / agua (3 ml) dando la sal TFA del compuesto del epígrafe (14 mg, 42%) como un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,08 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H, $J = 7,2, 2$ Hz), 8,09 (dd, 1H, $J = 6,8, 2$ Hz), 7,99 (dd, 1H, $J = 12,8, 2,4$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,30 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,67 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,21 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,58 (s, 2H); EM (IEP^+) m/z 465,17 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

25

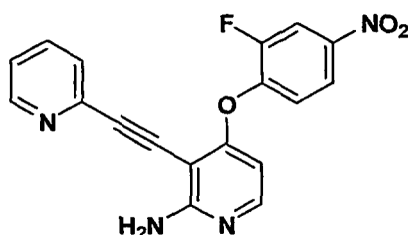
30

Ejemplo 131



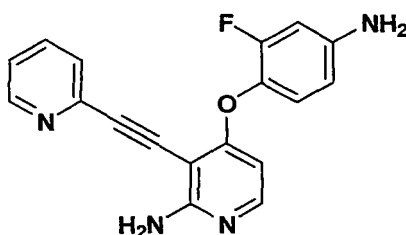
1-(4-(2-Amino-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, diclorhidrato

sal



5 A) 4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-2-amina

Una solución de 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 34, 100 mg, 0,27 mmol), 2-etinilpiridina (Aldrich, 56 μ l, 0,54 mmol), Et₃N (2 ml), y THF (2 ml) se desgasificó por vacío / purga con argón y luego se trató con CuI (6 mg, 0,032 mmol) y (Ph₃P)₄Pd (20 mg, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 45 min, se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando MeOH de 0-1,5 % / CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (55 mg, 57%) como un sólido verde oliva. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,53 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,36 (ddd, 1H, J = 7,6, 5,1, 1,0 Hz), 6,71 (s, 2H), 6,21 (d, 1H, J = 5,6 Hz); EM (IEP⁺): m/z 351,25 (M+H)⁺.



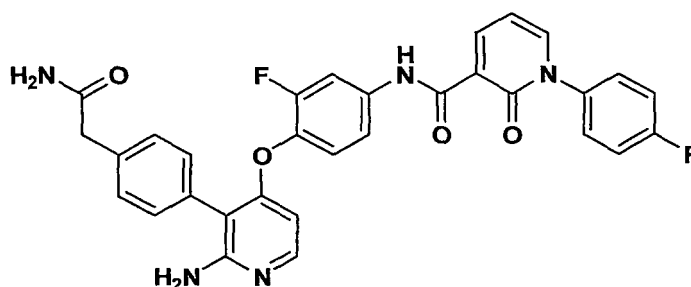
B) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-2-amina

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de la reducción de 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-2-amina (35 mg, 0,10 mmol) usando polvo de cinc (65 mg, 1,0 mmol) y NH₄Cl (53 mg, 1,0 mmol) del mismo modo que la Etapa C del Ejemplo 11. Esto dio el compuesto del epígrafe (25 mg, 78%) como aceite marrón. EM (IEP⁺): m/z 321,25 (M+H)⁺.

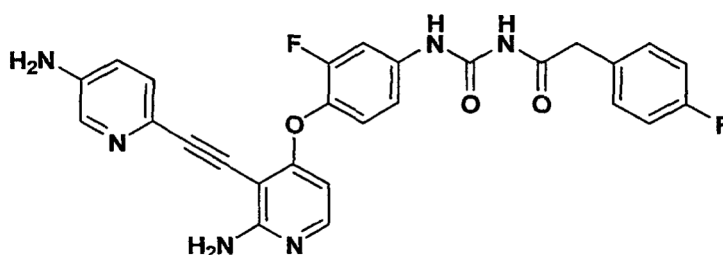
C) 1-(4-(2-Amino-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, diclorhidrato

sal

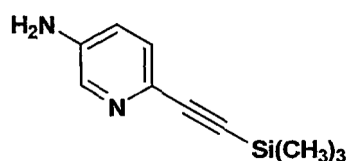
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-(2-(piridin-2-il)etnil)piridin-2-amina (25 mg, 0,078 mmol) y una solución 0,3 M de isocianato de 2-(4-fluorofenil)acetil en tolueno (Compuesto D del Ejemplo 11, 0,26 ml, 0,078 mmol) del mismo modo que la Etapa E del Ejemplo 11. El producto bruto se preparó por HPLC preparativa (Columna B). La sal TFA se convirtió en el clorhidrato del mismo modo que en la Etapa E del Ejemplo 36 dando el compuesto del epígrafe (18 mg, 40 %) como un sólido marrón. RMN de ¹H(DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,94-7,84 (m, 3H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,30 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 3,74 (s, 2H) EM (IEP⁺): m/z 498,11 (M+H)⁺.

Ejemplo 132**N-(4-(2-Amino-3-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato**

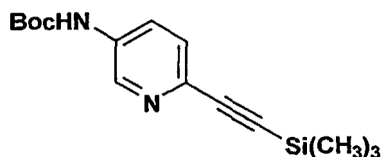
- 5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)fenil)acetamida (Compuesto C del Ejemplo 78, 18 mg, 0,05 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico ácido (Compuesto B del Ejemplo 101, 11 mg, 0,05 mmol) del mismo modo que el Ejemplo 62. El producto bruto se preparó por HPLC preparativa (Columna B) seguido por conversión de la sal TFA a la sal clorhidrato (15 mg, 50 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H, $J = 6,6, 2,2$ Hz), 8,00 (dd, 1H, $J = 12,6, 2,2$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,59 (dd, 2H, $J = 8,8, 4,9$ Hz), 7,47-7,41 (m, 6H), 7,40-7,35 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,44 (s, 2H); EM (IEP $^+$): m/z 568,23 (M+H) $^+$.

Ejemplo 133

- 15 **1-(4-(2-Amino-3-(2-(5-aminopiridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato**

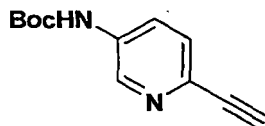
**A) 6-(2-(Trimetilsilil)etnil)piridin-3-amina**

- 20 Una mezcla de 3-amino-6-bromopiridina (Alfa Aesar, 1,0 g, 5,8 mmol), etnil trimetilsilano (1,7 ml, 17,3 mmol), CH_3CN (3 ml), DMF (2 ml) y Et_3N (2 ml) se trató con CuI (60 mg, 0,32 mmol) y $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (114 mg, 0,10 mmol) y la mezcla se agitó a 45 $^\circ\text{C}$ durante 1,5 h. Se añadió más etniltrimetilsilano (1,7 ml, 17,3 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 usando EtOAc al 0-6 % / hexanos dando el compuesto del epígrafe (0,75 g, 68 %) como un sólido marrón. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 5,76 (s, 2H), 0,19 (s, 9H); EM (IEP $^+$): m/z 191,20 (M+H) $^+$.



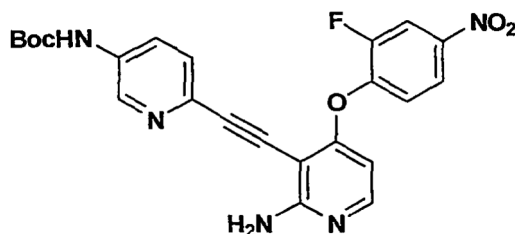
B) 6-(2-(Trimetilsilil)etnil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Una solución de 6-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-3-amina (0,5 g, 2,6 mmol) en THF se enfrió hasta -50 °C y se trató gota a gota con NaHMDS 1,0 M en THF (5,3 ml, 5,5 mmol). La mezcla se calentó hasta -20 °C, se trató con BOC anhídrido en una porción y se dejó calentar hasta TA durante 25 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la fase de EtOAc se separó y se lavó con salmuera. La solución de EtOAc se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando EtOAc al 0-25% / hexanos dando el producto (0,5 g, 67%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,86 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 1,47 (s, 9H), 0,22 (s, 9H); EM (IEP⁺): *m/z* 291,34 (M+H)⁺.



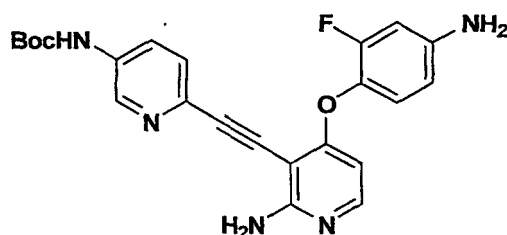
C) 6-Etilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Una solución de 6-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (62 mg, 0,21 mmol) en THF (5 ml) se enfrió hasta -15 °C y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M (Aldrich, 0,25 ml, 0,25 mmol) y se agitó durante 40 min. La mezcla se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (45 mg, 100%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 4,17 (s, 1H), 1,47 (s, 9H); EM (IEP⁺): *m/z* 219,20 (M+H)⁺.



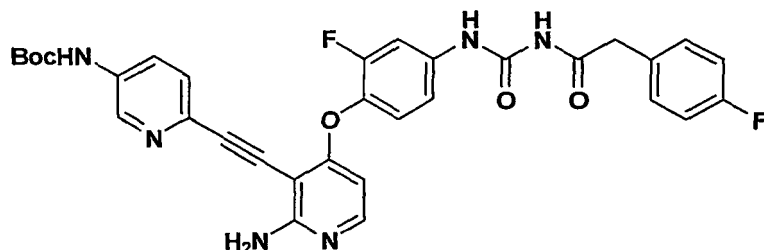
D) 6-(2-(2-Amino-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-etilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo y 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 34) del mismo modo que la Etapa A del Ejemplo 46 con un 44% de rendimiento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,59 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,63 (s ancho, 2H), 6,21 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 1,47 (s, 9H); EM (IEP⁺): *m/z* 466,22 (M+H)⁺.



E) 6-(2-(2-Amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)etnil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-(2-(2-amino-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo del mismo modo que la Etapa C del Ejemplo 11 con rendimiento cuantitativo. EM (IEP⁺): m/z 436,29 (M+H)⁺.



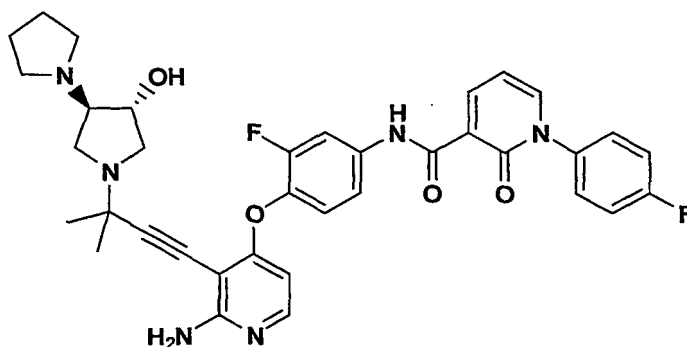
5 F) 6-(2-(2-Amino-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)etnil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-(2-(2-amino-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)etnil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo del mismo modo que la Etapa E del Ejemplo 11 con un 80% de rendimiento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 12,7, 2,5 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,44-7,27 (m, 5H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 5,86-5,81 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); EM (IEP⁺): m/z 615,34 (M+H)⁺.

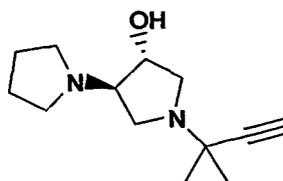
G) 1-(4-(2-Amino-3-(2-(5-aminopiridin-2-il)etnil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

Una solución de 6-(2-(2-amino-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)etnil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (23 mg, 0,037 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna B) y se convirtió en su sal clorhidrato (11 mg, 52%) del mismo modo que la Etapa E del Ejemplo 36. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,45-7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, 2H, J = 8,2, 5,5 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,16 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 3,74 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 515,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 134



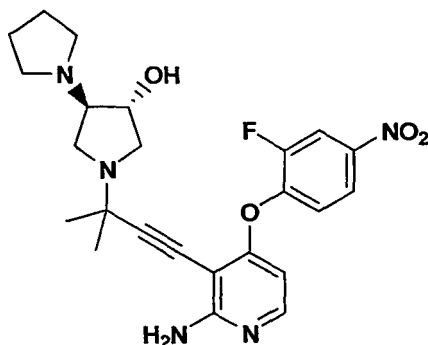
N-(4-(2-Amino-3-(3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)-3-metilbut-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal triclóridrato



A) (3R,4R)-1-(2-Metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol

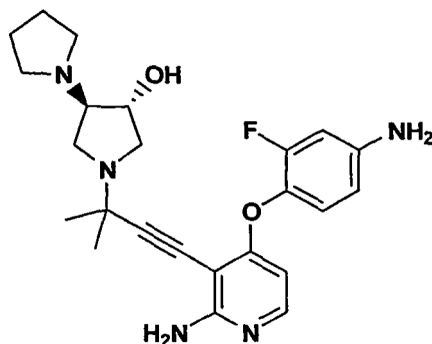
Una mezcla de (3R,4R)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol (Lexicon Pharma, 1,56 g, 10,0 mmol) y 3-cloro-3-metil-1-butino (GFS Chemical, Inc., 1,36 g, 13,2 mmol), THF (15 ml) y Et₃N (13,3 mmol) se trató con CuI (77 mg, 0,78 mmol). Tuvo

lugar una reacción exotérmica con formación concomitante de un precipitado. Después de agitar a TA durante 15 h, la mezcla se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las fases de EtOAc reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron dando un sólido marrón claro (1,0 g, 45%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 4,20 (s ancho, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H, J = 10,1, 6,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 10,1, 2,6 Hz), 2,64 (m, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,85-1,74 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); EM (IEP⁺): m/z 223,29 (M+H)⁺.



B) (3R,4R)-1-(4-(2-Amino-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (3R,4R)-1-(2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol y 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 34) del mismo modo que la Etapa D del Ejemplo 35 con un 57% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,10 (dd, 1H, J = 10,2,2,5 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,26 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 5,18 (s ancho, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,70 (dd, 2H, J = 9,7, 3,1 Hz), 2,66-1,15 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 5H), 1,33-1,32 (m, 2H), 1,32 (m, 3H); 1,34 (m, 3H); EM (IEP⁺): m/z 470,20 (M+H)⁺.



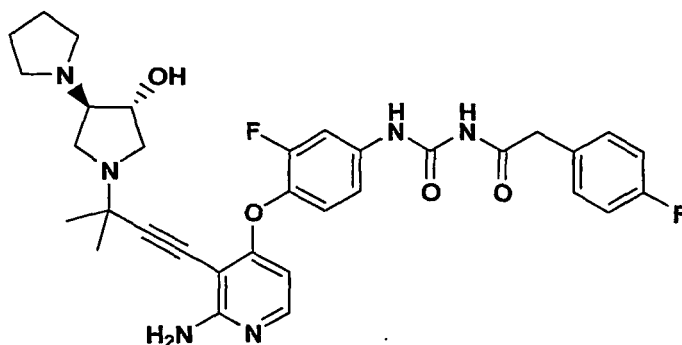
C) (3R,4R)-1-(4-(2-Amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (3R,4R)-1-(4-(2-amino-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol del mismo modo que la Etapa C del Ejemplo 11 con un 95% de rendimiento. EM (IEP⁺): m/z 440,37 (M+H)⁺.

D) N-(4-(2-Amino-3-(3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)-3-metilbut-1-inil)piridin-4-ilo)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal triclóridrato

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (3R,4R)-1-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol y ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Compuesto B del Ejemplo 101) del mismo modo que el Ejemplo 62 con un 50% de rendimiento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 1H), 8,14 (dd, 3H, J = 6,6, 2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,62-7,51 (m, 5H), 7,42 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 6,78-6,70 (m, 1H), 6,32 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,65 (s ancho, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,71 (d, 2H, J = 16,8 Hz), 3,60 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,70 (s, 6H); EM (IEP⁺): m/z 655,40 (M+H)⁺.

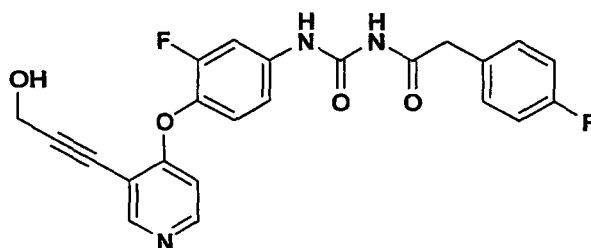
Ejemplo 135



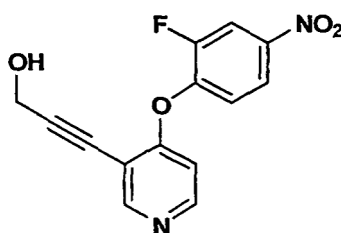
1-(4-(2-Amino-3-(3-((3R,4R)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)-3-metilbut-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal triclóridrato

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de (3R,4R)-1-(4-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-3-ol con un 40% de rendimiento del mismo modo que la Etapa E del Ejemplo 11. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,16 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,25 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,63-4,53 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 4H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,64 (s, 6H); EM (IEP $^+$): m/z 619,41 (M+H) $^+$.

Ejemplo 136

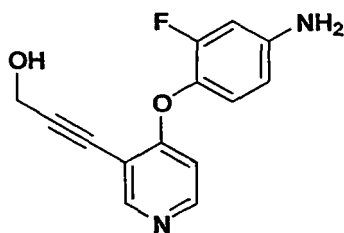


1-(3-Fluoro-4-(3-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato



A) 3-(4-(2-Fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-yodopiridina (Compuesto A del Ejemplo 33) y alcohol propargílico (Aldrich) con un 77% de rendimiento del mismo modo que la Etapa A del Ejemplo 36. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,43 (dd, 1H, $J = 10,7,2,5$ Hz), 8,17 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,57 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,40 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz), 4,28 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz); EM (IEP $^+$): m/z 289,15 (M+H) $^+$.



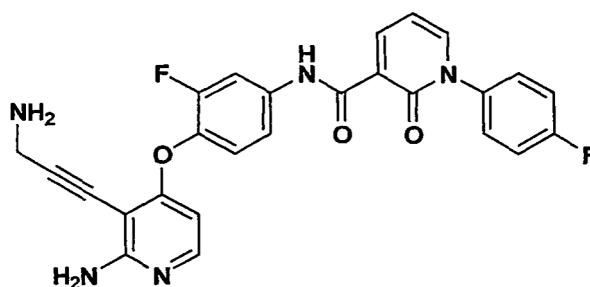
B) 3-(4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol

El compuesto del epígrafe se preparó en forma de 3-(4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol con un 95% de rendimiento del mismo modo que la Etapa C del Ejemplo 11. EM (IEP⁺): m/z 259,21 (M+H)⁺.

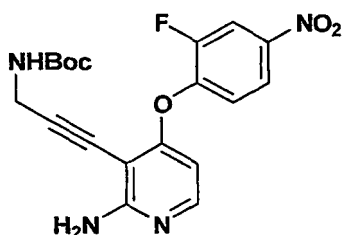
5 **C) 1-(3-Fluoro-4-(3-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato**

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol con un 36% de rendimiento del mismo modo que la Etapa E del Ejemplo 11. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 438,23 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 137**



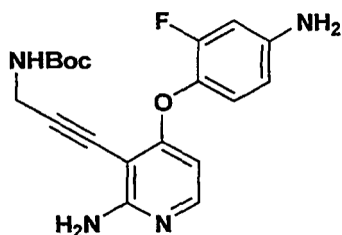
N-(4-(2-Amino-3-(3-aminoprop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal diclorhidrato



15 **A) 3-(2-Amino-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo**

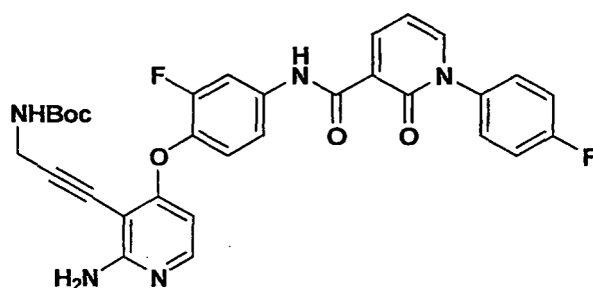
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de *N*-Boc propargilamina (Compuesto A del Ejemplo 42) y 4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 34) del mismo modo que la Etapa A del Ejemplo 42 con un 59% de rendimiento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,35 (dd, 1H, J = 10,7,2,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,31 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 6,53 (s, 2H), 6,15 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,92 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 1,36 (s, 9H); EM (IEP⁺): m/z 403,34 (M+H)⁺.

20



B) 3-(2-Amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(2-amino-4-(2-fluoro-4-Nitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo con rendimiento cuantitativo del mismo modo que la Etapa C del Ejemplo 11. EM (IEP⁺): m/z 373,35 (M+H)⁺.



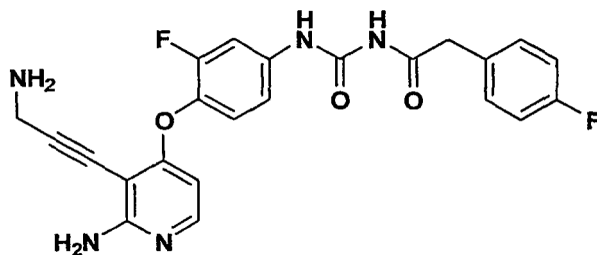
C) 3-(2-Amino-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo y ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Compuesto B del Ejemplo 101) del mismo modo que el Ejemplo 62 con un 48% de rendimiento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H, J = 7,1, 2,0 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 6,6, 2,0 Hz), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 7,48-7,37 (m, 4 H), 7,30-7,25 (m, 1 H), 6,72 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 6,37 (s ancho, 1H), 5,80 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,00 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 1,38 (s, 9H); EM (IEP⁺): m/z 588,26 (M+H)⁺.

D) N-(4-(2-Amino-3-(3-aminoprop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal diclorhidrato

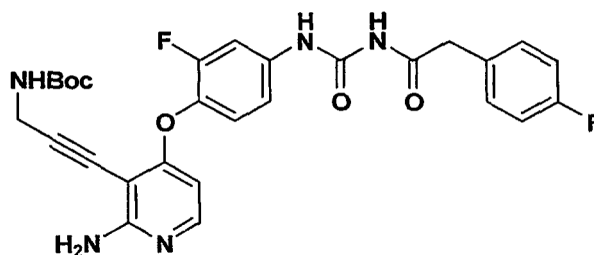
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(2-amino-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo con un 80% de rendimiento del mismo modo que la Etapa E del Ejemplo 36. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,13 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H, J = 7,1, 2,0 Hz), 8,51 (s, 2 H), 8,14 (dd, 1H, J = 6,6, 2,0 Hz), 8,11-8,02 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,60 (dd, 2H, J = 9,2, 5,1 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,46-7,37 (m, 3H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,20 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,11-4,04 (m, 2H); EM (IEP⁺): m/z 488,16 (M+H)⁺.

Ejemplo 138



1-(4-(2-Amino-3-(3-aminoprop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, diclorhidrato

sal



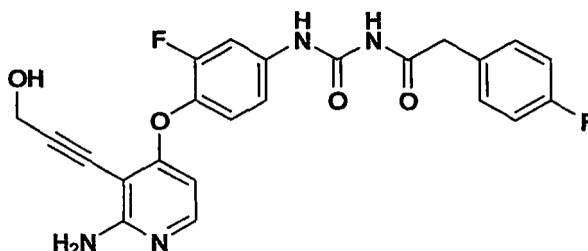
A) 3-(2-Amino-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbarnato de *tert*-butilo

5 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbarnato de *tert*-butilo con un 38% de rendimiento del mismo modo que la Etapa E del Ejemplo 11. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,80-7,73-7,69 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,33 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,37 (s ancho, 1H), 5,76 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,38 (s, 9H); EM (IEP $^+$): m/z 552,24 (M+H) $^+$.

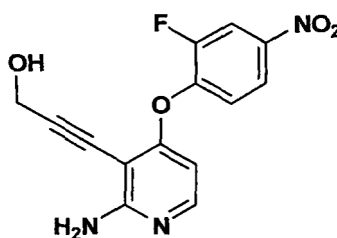
10 **B) 1-(4-(2-Amino-3-(3-aminoprop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato**

15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(2-amino-4-(2-fluoro-4-(3-(2-(4-fluorofenil)acetil)ureido)fenoxi)piridin-3-il)prop-2-inilcarbarnato de *tert*-butilo con un 65% de rendimiento del mismo modo que la Etapa E del Ejemplo 11. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,48 (s ancho, 3H), 7,90 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,11 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,74 (s, 2H); EM (IEP $^+$): m/z 452,12 (M+H) $^+$.

Ejemplo 139

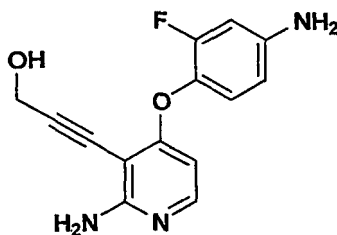


1-(4-(2-Amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato



20 **A) 3-(2-Amino-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol**

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de alcohol propargílico (Aldrich) y 4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 34) en 46% del mismo modo que la Etapa A del Ejemplo 36. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,40-8,34 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,49 (s, 2H), 6,14 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,26 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz); EM (IEP $^+$): m/z 304,23 (M+H) $^+$.



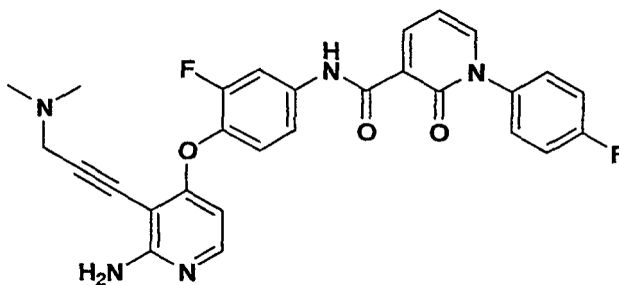
B) 3-(2-Amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(2-amino-4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol con un 65% de rendimiento. EM (IEP⁺): m/z 274,21 (M+H)⁺.

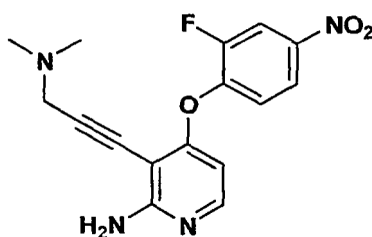
5 **C) 1-(4-(2-Amino-3-(3-hidroxi)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato**

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(2-amino-4-(4-amino-2-fluorofenoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-ol con un 48% de rendimiento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 3 H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (s, 2H); EM (IEP⁺): m/z 453,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

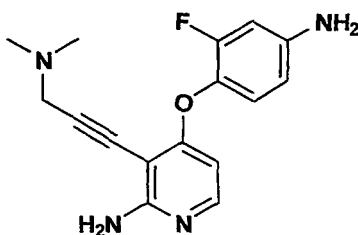


N-(4-(2-Amino-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal diclorhidrato



15 **A) 3-(3-(Dimetilamino)prop-1-inil)-4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)piridin-2-amina**

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1-dimetilamin-2-propino (Aldrich) y 4-(2-fluoro-4-Mtrofenoxi)-3-yodopiridin-2-amina (Compuesto C del Ejemplo 34) con un 64% de rendimiento del mismo modo que la Etapa A del Ejemplo 42. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,36 (dd, 1H, J = 10,7, 2,5 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,43 (s ancho, 2H), 6,28 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 3,41 (s, 2H), 2,05 (s, 6H); MS(FSI⁺): m/z 331,28 (M+H)⁺.



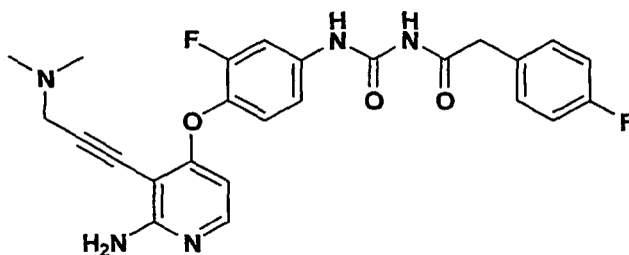
B) 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil) piridin-2-amina

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-4-(2-fluoro-4-Mitrofenoxi)piridin-2-amina con un 77% de rendimiento del mismo modo que la Etapa C del Ejemplo 11. EM (IEP⁺): m/z 301,30 (M+H)⁺.

5 C) N-(4-(2-Amino-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal diclorhidrato

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-2-amina y ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Compuesto B del Ejemplo 101) del mismo modo que el Ejemplo 62 con un 71% de rendimiento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,60-8,53 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H, J = 6,6, 2,2 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 12,7, 2,2 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 6,76-6,69 (m, 1H), 6,30 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,39 (s, 2H), 2,84 (s, 6H); EM (IEP⁺): m/z 480,28 (M+H)⁺.

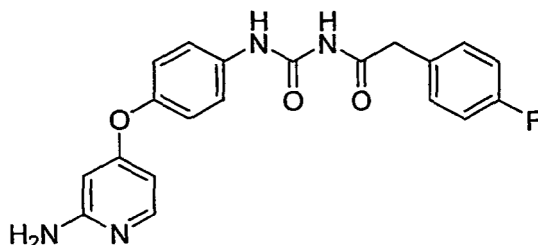
Ejemplo 141



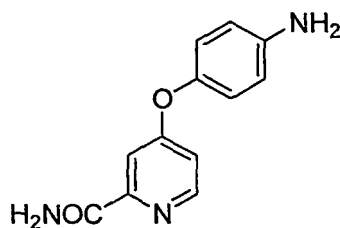
15 1-(4-(2-Amino-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal diclorhidrato

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)piridin-2-amina de una forma similar a la Etapa E del Ejemplo 11 con un 70% de rendimiento. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,46 (s ancho, 1H), 11,07 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,37 (s ancho, 1H), 7,98 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,27 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,84 (s, 6H); EM (IEP⁺): m/z 516,31 (M+H)⁺.

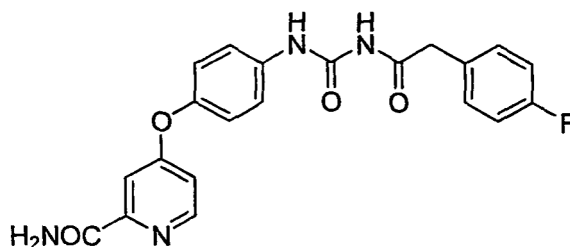
Ejemplo 142



1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

**A) 4-(4-Aminofenoxy)picolinamida**

El compuesto del epígrafe se preparó en de una forma similar a la descrita en la Etapa B' del Ejemplo 24, partiendo de 4-aminofenol. Rendimiento: 85%. EM (IEP⁺) m/z 230 (M+H)⁺.



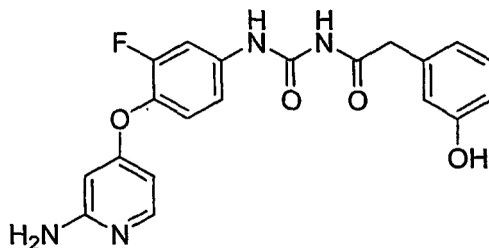
5

B) 1-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea

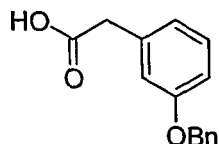
El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita en la Etapa C' del Ejemplo 24. Rendimiento: 95%. EM (IEP⁺) m/z 409 (M+H)⁺.

C) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)fenil)-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)urea, sal clorhidrato

10 El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita en la Etapa D' del Ejemplo 24. Rendimiento: 58%. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,67 (d, 3H, J = 9,0 Hz), 7,34 (dd, 2H, J = 9,0, 5,0 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,16 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 9,5, 2,0 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,73 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 381 (M+H)⁺.

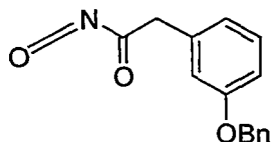
Ejemplo 143

15

1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(3-hidroxifenil)acetil)urea**A) Ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético**

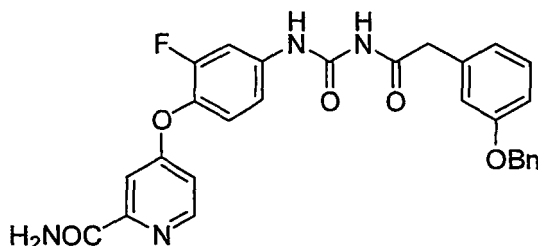
20 A una solución de ácido 3-hidroxifenilacético (Acros, 3,04 g, 20 mmol) en 20 ml de DMF se añadieron K₂CO₃ (6,90 g, 50 mmol) y bromuro de bencilo (4,75 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La suspensión se filtró y se lavó con éter dietílico. El filtrado se lavó entonces con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración, seguida por concentración, proporcionó el 2-(3-(benciloxi)fenil)acetato de bencilo bruto que se usó en la etapa siguiente. EM (IEP⁺) m/z 355 (M+Na)⁺.

- 5 El 2-(3-(benciloxi)fenil)acetato de bencilo bruto se disolvió en una mezcla de MeOH (20 ml) y THF (50 ml). A esta solución se añadieron 40 ml de NaOH 1N (40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente orgánico se eliminó a vacío. La solución acuosa que quedó se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La solución acuosa se acidificó entonces con HCl 1N (50 ml) y precipitó el compuesto del epígrafe. El sólido se recogió por filtración (4,35 g, 90% para las dos etapas). EM (IEP⁺) m/z 265 (M+Na)⁺.



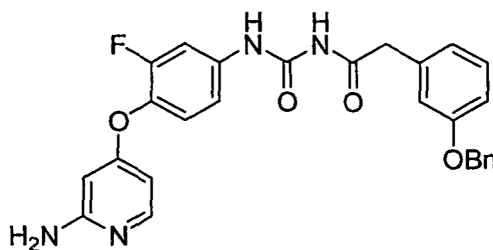
B) Isocianato de 2-(3-(benciloxi)fenil)acetilo

- 10 A una solución de ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético (484 mg, 2,0 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió 1 gota de DMF y cloruro de tionilo (0,30 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 50°C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de tolueno y se añadió AgOCN (600 mg, 4,0 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 h y se filtró proporcionando una solución de isocianato de 2-(3-(benciloxi)fenil)acetilo en tolueno (0,40 M).



C) 1-(2-(3-(Benciloxi)fenil)acetil)-3-(4-(2-carbamoylpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)urea

- 15 El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita en la Etapa C' del Ejemplo 24, usando la solución de la Etapa B de este Ejemplo. Rendimiento: 63%. EM (IEP⁺) m/z 515 (M+H)⁺.



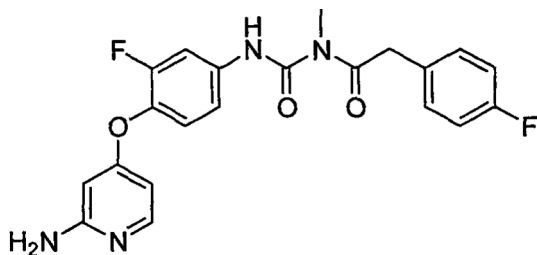
D) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(3-(benciloxi)fenil)acetil)urea

- 20 El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita en la Etapa D' del Ejemplo 24. Rendimiento: 61%. EM (IEP⁺) m/z 487 (M+H)⁺.

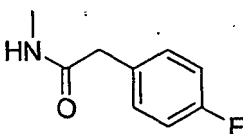
E) 1-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(3-(hidroxifenil)acetil)urea

- 25 A una solución de 1-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(2-(3-(benciloxi)fenil)acetil)urea (150 mg, 0,31 mmol) en una mezcla de 5 ml de EtOAc y 3 ml de MeOH se añadió Pd al 10%/C (200 mg). La suspensión se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La filtración, seguida por concentración, proporcionó el compuesto del epígrafe (77 mg, 63%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,68 (dd, 1H, J = 13,0,2,0 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 9,0, 1,1 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,69 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 7,0, 2,0 Hz), 6,10 (dd, 1H, J = 6,0, 2,0 Hz), 5,90 (s, 2H), 5,73 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,27 (s, 2H); EM (IEP⁺) m/z 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

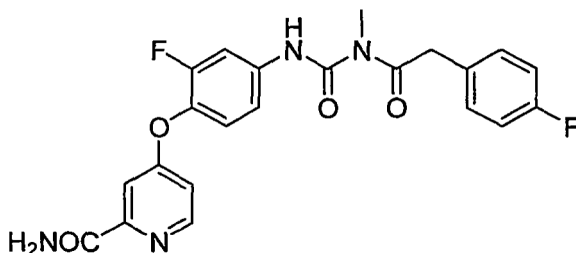


3-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-(4-fluorofenil)acetil)-1-metilurea, sal clorhidrato



A) 2-(4-Fluorofenil)-N-metilacetamida

- 5 A una solución de metilamina en THF (2,0 M, 5 ml, 10 mmol) se añadió cloruro de 4-fluorofenilacetilo (518 mg, 3,0 mmol) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó desde -78°C hasta temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La filtración, seguida por concentración, proporcionó el compuesto del epígrafe (490 mg, 98%). EM (IEP⁺) m/z 168 (M+H)⁺.



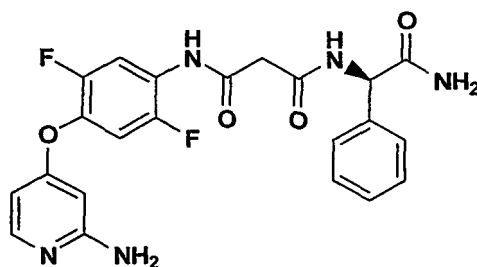
B) 3-(4-(2-Carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-(4-fluorofenil)acetil)-1-metilurea

- 15 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-N-metilacetamida (89 mg, 0,53 mmol) en 2 ml de THF a -78°C se añadió MeLi en Et₂O (1,6 M, 0,34 ml, 0,55 mmol). La solución se agitó a -78°C durante 5 min y luego se introdujo rápidamente fosgeno al 20% en tolueno (1,9 M, 0,29 ml, 0,55 mmol). Después de 2 min, se añadió 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)picolinamida (Compuesto B' del Ejemplo 24, 100 mg, 0,40 mmol), seguido por la adición de DMF (2 ml) y DIEA (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con H_2O . La solución se extrajo entonces con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 . Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando el compuesto del epígrafe (77 mg, 33%). EM (IEP⁺) m/z 441 (M+H)⁺.

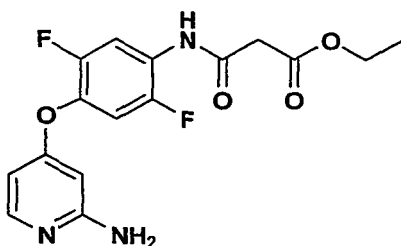
C) 3-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-(2-(4-fluorofenil)acetil)-1-metilurea, sal clorhidrato

El compuesto del epígrafe se preparó de una forma similar a la descrita en la Etapa D' del Ejemplo 24. Rendimiento: 24%. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,78-7,74 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H, $J = 7,0, 2,0$ Hz), 6,08 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 4,00 (s, 2H), 3,24 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

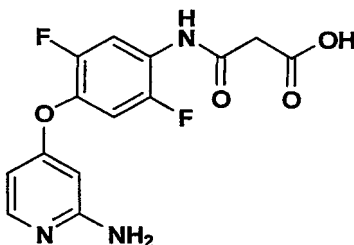


(R)-N¹-(2-Amino-2-oxo-1-feniletíl)-N³-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)malonamida, sal del ácido trifluoroacético



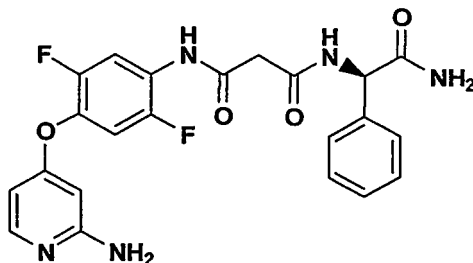
5 A) 3-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo

Se convirtió 3-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo (Compuesto A del Ejemplo 116, 0,73 g, 1,9 mmol) en el compuesto del epígrafe (0,24 g, 35%) de una forma similar a la preparación del Compuesto E del Ejemplo 112. EM (IEP⁺) m/z 352 (M+H)⁺.



10 B) Ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoico

Se convirtió 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo (0,24 g, 0,68 mmol) en el compuesto del epígrafe (0,039 mg, 18%) de una forma similar a la preparación del Compuesto B del Ejemplo 116. EMAR (IEP⁺), Calculado: 324,0796 (M+H)⁺, encontrado: 324,0795 (M+H)⁺.

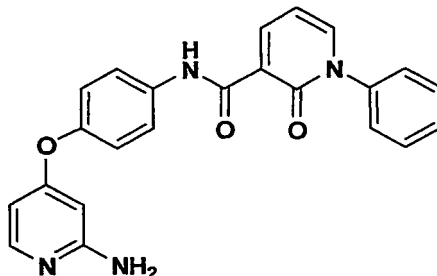


15 C) (R)-N¹-(2-Amino-2-oxo-1-feniletíl)-N³-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenil)malonamida sal del ácido trifluoroacético

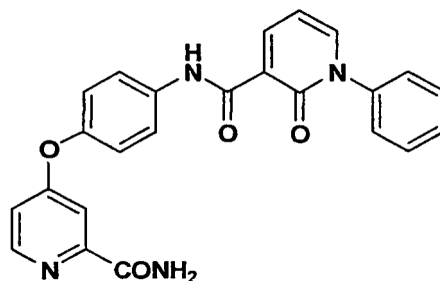
Se acopló ácido 3-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-2,5-difluorofenilamino)-3-oxopropanoico (0,039 g, 0,12 mmol) con (R)-2-amino-2-fenilacetamida clorhidrato de (Bachem, 0,023 g, 0,12 mmol), de una forma similar a la preparación del Ejemplo 103, proporcionando el compuesto del epígrafe (0,0048 g, 7%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,77

(d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,10-8,19 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,17-7,39 (m, 6H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); EREM (IEP⁺), Calculado: 456,1483 (M+H)⁺, encontrado: 456,1487 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

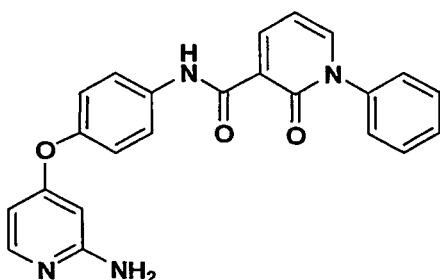


5 N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato



A) 4-(4-(2-Oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)picolinamida

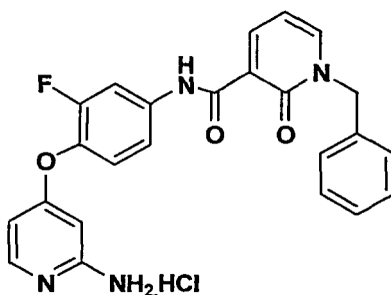
Se acopló 4-(4-aminofenoxi)picolinamida (Compuesto A del Ejemplo 142, 0,030 g, 0,13 mmol) con Compuesto C del Ejemplo 57 (0,028 g, 0,13 mmol), de una forma similar a la preparación del Compuesto A del Ejemplo 115, proporcionando el compuesto del epígrafe (0,057 g, 100%) que se usó sin purificación posterior. EM (IEP⁺) m/z 427 (M+H)⁺.



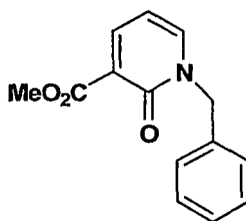
B) N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato

Se convirtió 4-(4-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi) picolinamida (0,055, 0,13 mmol) en el compuesto del epígrafe (0,0093 g, 16%) de una forma similar a la preparación del Compuesto E del Ejemplo 112. RMN de ¹H (CD₃OD δ 12,10 (s, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,39-7,53 (m, 5H), 7,10-7,13 (m, 2H), 6,66 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 6,53-6,55 (m, 1H), 6,07-6,08 (m, 1H), 4,75 (s ancho, 2H); EMAR (IEP⁺), Calculado: 399,1457 (M+H)⁺, encontrado: 399,1453 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

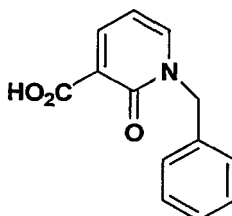


N-(4-(2-Aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato



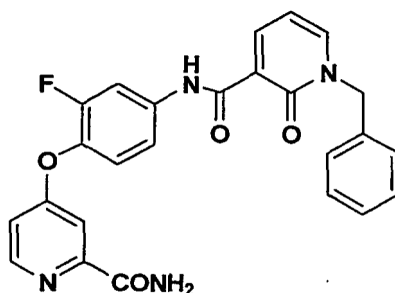
A) 1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

- 5 Se agitó a temperatura ambiente durante tres horas una mezcla heterogénea de 2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metilo (Aldrich, 2,0 g, 13 mmol, 1,0 eq) y 4-fluorobencilamina (1,5 ml, 13 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se trató con EDCI (3,4 g, 18 mmol, 1,4 eq) y DMAP (0,11 g, 9,91 mmol, 0,07 eq) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1N y la solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con LiCl acuoso al 10% (3 x 70 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto (2,5 g, 73%) como un sólido, que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,17-8,20 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 2H), 6,37 (dd, 1H, J = 6,94 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); EMAR (IEP⁺), Calculado: 262,0879, encontrado: 262,0885.



B) Ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

- 15 Una solución de 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (2,4 g, 9,2 mmol, 1,0 eq) en MeOH (25 ml) se trató con hidróxido sódico acuoso 5N (4,6 ml, 24 mmol, 2,6 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se diluyó con agua y la solución se extrajo con acetato de etilo, desechando la fracción orgánica. La fracción acuosa se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl concentrado. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y el sólido se secó a vacío proporcionando el producto (1,6 g, 70%), que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,39-8,44 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H, J = 6,98 Hz), 5,31 (s, 2H); EMAR (IEP⁺), Calculado: 248,0723, encontrado: 248,0718.



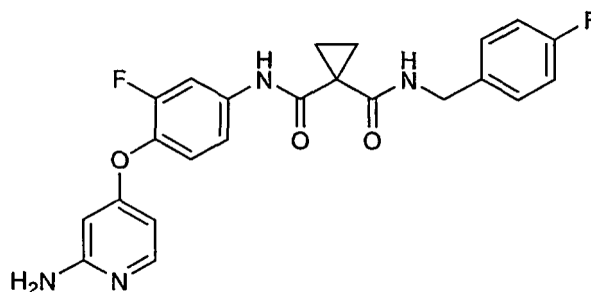
C) 4-(4-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida

Una solución homogénea de ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,10 g, 0,41 mmol, 1,0 eq), 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)picolinamida (0,10 g, 0,41 mmol, 1,0 eq) y TBTU (0,17 g, 0,45 mmol, 1,1 eq) en DMF (2 ml) se trató con DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmol, 2,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con LiCl acuoso al 10% (15 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con LiCl acuoso al 10% (4 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con acetato de etilo) proporcionando el producto (0,13 g, 67%) como un sólido. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,49-8,56 (m, 2H), 8,33-8,36 (m, 1H), 8,15 (m ancho, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 7,74-7,75 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H, $J = 6,89$ Hz), 5,32 (s, 2H) EMAR (IEP $^+$), Calculado: 477,1374, encontrado: 477,1378.

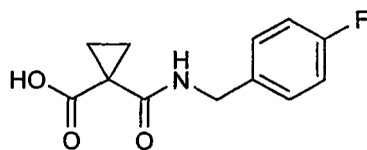
D) N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal clorhidrato

Se añadió bis (trifluoroacetoxi) yodobenceno (0,12 g, 0,28 mmol, 1,1 eq) a una solución de 4-(4-(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida (0,12 g, 0,26 mmol, 1,0 eq) y agua (0,01 ml, 0,51 mmol, 2,0 eq) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió piridina (0,065 ml, 0,77 mmol, 3,0 eq) a la mezcla homogénea y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1N (1 ml) y la solución resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 5 ml), desechando la fase orgánica. La fracción acuosa se neutralizó con NaOH acuoso 1N y la solución resultante se extrajo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1 (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con 0-3% de MeOH en CHCl_3) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. La base libre se disolvió en THF, se enfrió hasta 0°C y la solución homogénea se trató con HCl 4N anhidro en dioxano. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter dietílico, desechando el filtrado. El sólido se secó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,082 g, 66%) como una sal HCl. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 13,66 (s ancho, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,39-8,49 (m, 1H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,00-8,09 (m, 3H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,69-6,72 (m, 2H), 6,21-6,22 (m, 1H), 5,32 (s, 2H); EMAR (IEP $^+$), Calculado: 449,1425, encontrado: 449,1406.

Ejemplo 148

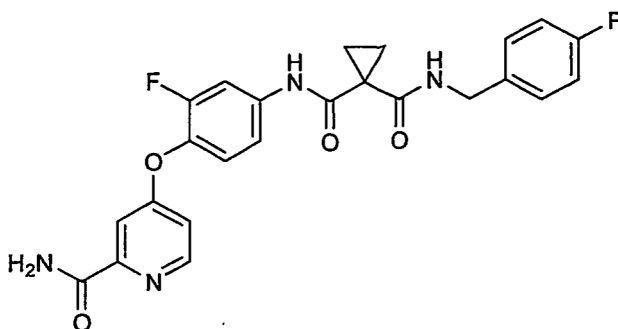


N-(4-Fluorobencil)-N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida



A) Ácido 1-((4-fluorobencil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico

A una solución de ácido 1,1-ciclopropanocarboxílico (Aldrich, 390 mg, 3,0 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0°C, se añadió a la mezcla de reacción cloruro de tionilo (0,219 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante otros 30 min y se añadió una solución de 4-fluorobencilamina (Aldrich, 375 mg, 3,0 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con NaOH 1 N (10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH 1-2. El sólido que se formó se recogió por filtración (343 mg, 48%). EM (IEP⁺) m/z 238,24 (M + H)⁺.



B) N-(4-Fluorobencil)-N-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

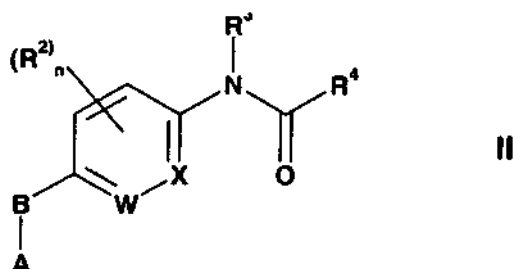
A una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)picolinamida (Compuesto B' del Ejemplo 24, 49 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido 1-((4-fluorobencil)carbamoil)ciclopropanocarboxílico (47 mg, 0,2 mmol), HATU (Perseptive Biosystem, 114 mg, 0,3 mmol) y DIEA (0,2 ml, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y luego se inactivó añadiendo 4 ml de metanol. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se reunieron, se neutralizaron con K₂HPO₄ ac. y se concentraron a vacío. El sólido que se formó se recogió por filtración (29 mg, 31%). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,78 (s ancho, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,47 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 13,2, 2,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H, J = 5,5, 2,8 Hz), 7,13 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,30 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 1,37 (d, 4H, J = 10,6 Hz); EM (IEP⁺) m/z 467,12 (M + H)⁺.

C) N-(4-Fluorobencil)-N-(4-(2-aminopiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

A una solución de N-(4-fluorobencil)-N-(4-(2-carbamoilpiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (25 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (0,2 ml), agua (0,1 ml), y [bis(trifluoroacetoxil)-yodo]benceno (Aldrich, 34 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, y luego se inactivó añadiendo 2 ml de metanol. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se reunieron, se neutralizaron con K₂HPO₄ ac., se concentraron y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de CH₃CN/H₂O y se liofilizó hasta sequedad dando el compuesto del epígrafe (21 mg, 90%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,87 (s ancho, 1H), 8,44 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,13 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 4,29 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 1,38 (d, 4H, J = 2,2 Hz); EM (IEP⁺) m/z 439,14 (M + H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula II:



o un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 cada R^2 es independientemente H, halógeno, ciano, NO_2 , OR^5 ; NR^6 , R^7 , alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

B es O, S, SO, o SO_2 ;

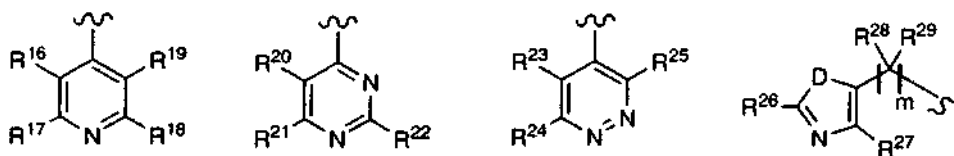
W y X son cada uno independientemente C o N;

- 10 n es 0 a 4 si W y X son ambos C, 0 a 3 si uno de X o W es N y de 0 a 2 si X y W son ambos N;

R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido;

R^4 es piridinona, piridilo, piridilo-N-óxido, o pirazolilo opcionalmente sustituidos, a condición de que

- 15 (a) si R^4 es piridilo, R^4 no está sustituido con hidroxilo ni con metoxi; A se selecciona de una de las siguientes:



en las que

D es S u O;

m es 0 a 6;

- 20 R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, NR^{30} , R^{31} , OR^{32} , CO_2R^{33} , SO_2R^{36} , alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, -CN, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;

- 25 R^{28} y R^{29} son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 átomos; y

R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{36} son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno,

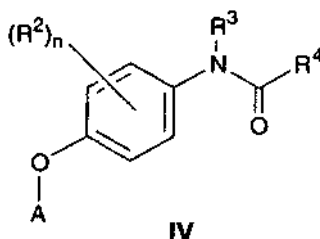
alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxycarbonilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido.

- 30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^2 es alquilo C_1 a C_4 , halógeno, o haloalquilo.

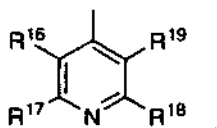
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en el que R^4 está sustituido con oxígeno, fenilo, alquilo C_1 a C_4 , o halógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que B es O.

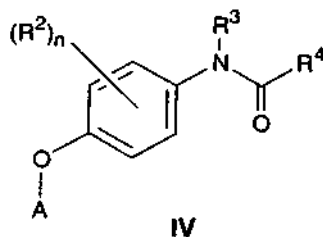
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es una piridina o pirimidina opcionalmente sustituida.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el sustituyente es alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-NR^{39}COR^{40}$, $-NR^{39}C(O)_2R^{40}$, o $-NR^{41}R^{42}$, en el que $R^{39}R^{40}$, R^{41} y R^{42} son independientemente H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, hidroxialquilo, aminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que A es una solución en piridina sustituida con $-NR^{41}R^{42}$, $-NR^{39}COR^{40}$, halógeno o alquilo C_1 a C_4 .
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho alquilo C_1 a C_4 está sustituido con hidroxil, hidroxialquilamino, alquilamino, aminoalquilamino, o heteroarilalquilo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R^{41} y R^{42} son cada uno independientemente, H, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo o bencilo y R^{39} es H y R^{40} es metilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la piridina está sustituida con un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con $CONH_2$, metilo, aminoetilo, hidroxietilo, $-CONHCH_2CH_2NHCH_3$, o CH_2CONH_2 ; piridina, o piperazina.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que A es pirimidina sustituida con $-NR^{41}R^{42}$, o $-NR^{39}CO_2R^{40}$.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que R^{41} y R^{42} son H o metilo y R^{39} y R^{40} son independientemente H o alquilo.
13. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene Fórmula IV:



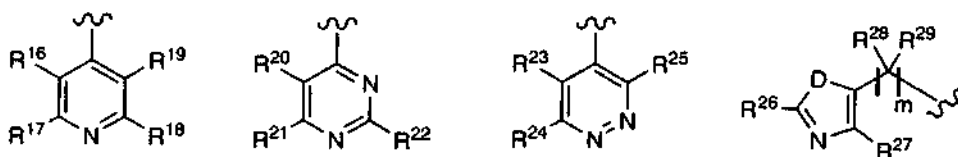
en la que R^2 es halo o H; R^3 es H; R^4 es pirazol opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, una piridinona opcionalmente sustituida o una piridina-N-óxido; y A es:



14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en el que R^4 es una piridinona opcionalmente sustituida o una piridina-N-óxido.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un valor de Cl_{50} de menos de aproximadamente 1,0 μM .
16. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene Fórmula IV:



en la que A es



en las que

- 5 R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y están independientemente seleccionados de H, halógeno, $NR^{30}R^{31}$, OR^{32} , CO_2R^{33} , SO_2R^{36} , alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, -CN, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;
- 10 R^{28} y R^{29} están seleccionados independientemente de H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 8 átomos;
- R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{36} son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcóxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilo sustituido;
- 15 n es 0 a 4;
m es 0 a 6;
D es S u O;
 R^2 es halo o H;
 R^3 es H; y
- 20 R^4 está opcionalmente sustituido por pirazol, piridilo, piridinona, o piridina-N-óxido.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en terapia en el tratamiento del cáncer.