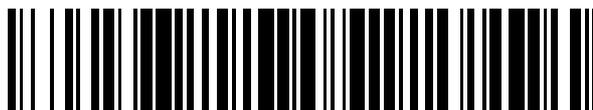


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 878**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 7/04** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2008 E 08798168 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2190825**

54 Título: **Compuestos y composiciones de 5-(4-(alcoaloxi)fenil)pirimidin-2-amina como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

**22.08.2007 US 957260 P**

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

**18.07.2014**

73 Titular/es:

**IRM LLC (100.0%)  
131 FRONT STREET P.O. BOX HM 2899  
HAMILTON HM LX, BM**

72 Inventor/es:

**MOLTENI, VALENTINA;  
LI, XIAOLIN;  
LIU, XIAODONG;  
CHIANELLI, DONATELLA;  
NABAKKA, JULIET;  
LOREN, JON y  
YOU, SHULI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 477 878 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones de 5-(4-(alcoaloxi)fenil)pirimidin-2-amina como inhibidores de quinasas

## 5 Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 60/957.260, presentada el 22 de agosto de 2007.

## 10 Campo técnico

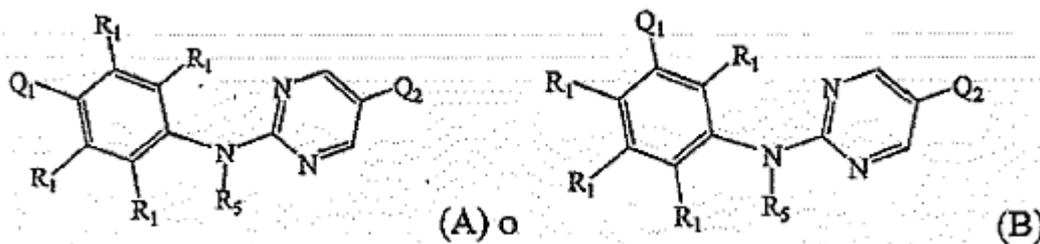
La invención se refiere a inhibidores de proteína quinasa, y al uso de dichos compuestos. Más particularmente, la invención se refiere a inhibidores de c-kit y PDGFR, y a usos de los mismos para el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por c-kit y PDGFR.

## 15 Antecedentes de la técnica

Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas, que desempeñan un papel central en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares y que mantienen el control sobre la función celular. Una lista parcial, no limitante de estas quinasas incluye: receptores de tirosina quinasas tales como receptores de quinasa del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR), el receptor de quinasa para el factor de células madre, c-kit, el receptor del factor de crecimiento nervioso, trkB, y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3; no receptores de tirosina quinasas tales como Abl y las quinasas de fusión BCR-Abl, Fes, Lck y Syk; y serina/treonina quinasas tales como b-RAF, MAP quinasas (por ejemplo, MKK6) y SAPK2 $\beta$ . Se ha observado actividad anómala de quinasa en muchos estados de enfermedad que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades que resultan de una activación inapropiada de los sistemas inmune y nervioso.

El documento WO 2007/038669 A describe compuestos de diarilamina de fórmulas (A) o (B) para uso en la modulación de la actividad de receptores de c-kit.

30

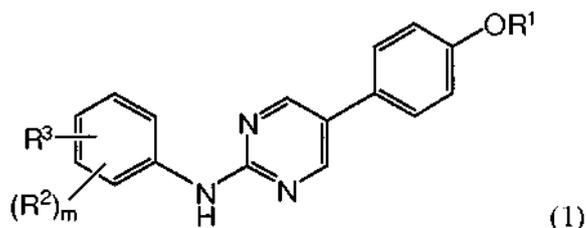


## Divulgación de la invención

35 La invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que pueden ser útiles como inhibidores de proteína quinasa.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la reivindicación 1. Además, en el presente documento se describen compuestos de Fórmula (1):

40

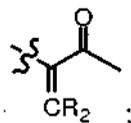


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

45  $R^1$  es un haloalquilo que tiene de 1-6 átomos de flúor;  
 $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halo, amino o hidroxilo; halo, ciano, nitro,  $(CR_2)_kOR^7$ ,  $(CR_2)_kO(CR_2)_{1-4}R^7$ ,  $(CR_2)_kSR^7$ ,  $(CR_2)_kNR^9R^{10}$ ,  $(CR_2)_kC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $(CR_2)_kC(S)R^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR^9R^{10}$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR(CR_2)_{0-6}C(O)O_{0-1}R^7$ ,

$(CR_2)_kNRC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}NR^9R^{10}$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{12}R^8$ ,  $(CR_2)_kNRS(O)_{1-2}R^8$  o  $(CR_2)_kR^6$ ; o cualquiera de dos grupos  $R^2$  adyacentes en conjunto pueden formar un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilos o heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido;

5  $R^3$  es -L-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -X-NR-C(O)R<sup>6</sup> o -X-NR-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que L es -X-C(O), -X-OC(O), -(CR<sub>2</sub>)<sub>j</sub>, -SO<sub>0-2</sub>(CR<sub>2</sub>)<sub>j</sub>, -O(CR<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>, o



y X es (CR<sub>2</sub>)<sub>j</sub> o [C(R)(CR<sub>2</sub>OR)];

10  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente H; alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o R<sup>6</sup>; (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>CN, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>OR<sup>7</sup>,

(CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(O)O<sub>0-1</sub>R<sup>7</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> o (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>6</sup>;

15  $R^6$  es un cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>, o un heteroarilo de 5-6 miembros o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

$R^7$  y  $R^8$  son independientemente (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-R<sup>6</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halo, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o R<sup>6</sup>; o R<sup>7</sup> es H; como alternativa,  $R^4$  y  $R^5$  junto con N en cada NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  $R^7$  y  $R^7$  junto con N en NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> o  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con N en NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R<sup>11</sup>;

20  $R^{11}$  es R<sup>8</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-OR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(O)-(CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-R<sup>8</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(O)NR(CR<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>C(O)O<sub>0-1</sub>R<sup>7</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NRC(O)O<sub>0-1</sub>R<sup>7</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>S(O)<sub>1-2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>S(O)<sub>12</sub>R<sup>8</sup> o (CR<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NRS(O)<sub>1-2</sub>R<sup>8</sup>;

cada R es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

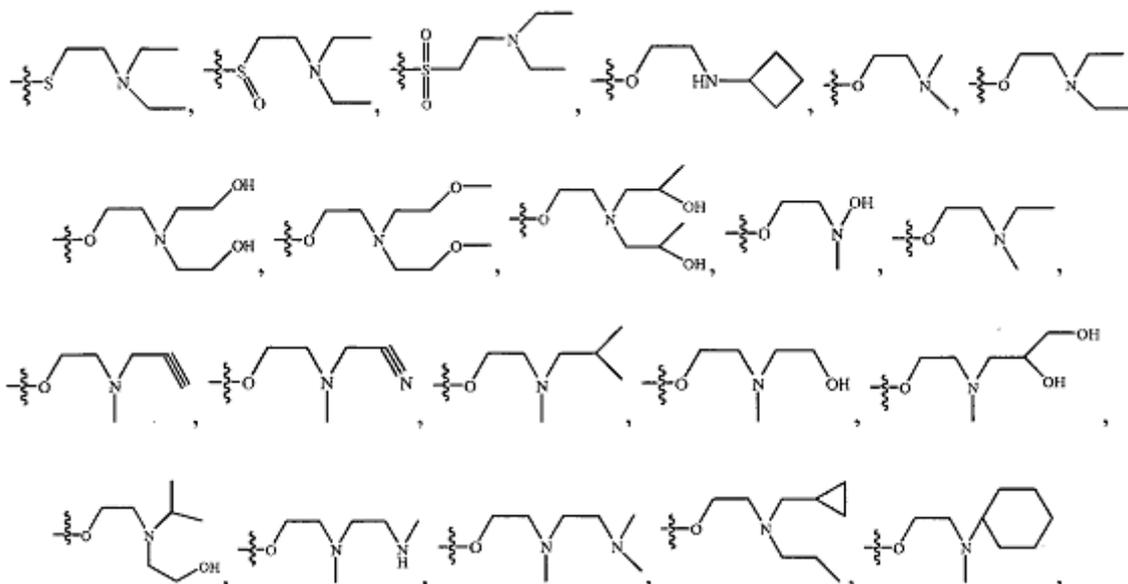
cada k es 0-6; y

j y m son independientemente 0-4;

25 con la condición de que R<sup>1</sup> no es trifluorometoxi cuando R<sup>3</sup> es C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> en conjunto forman piperazinilo y R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> en conjunto forman morfolinilo.

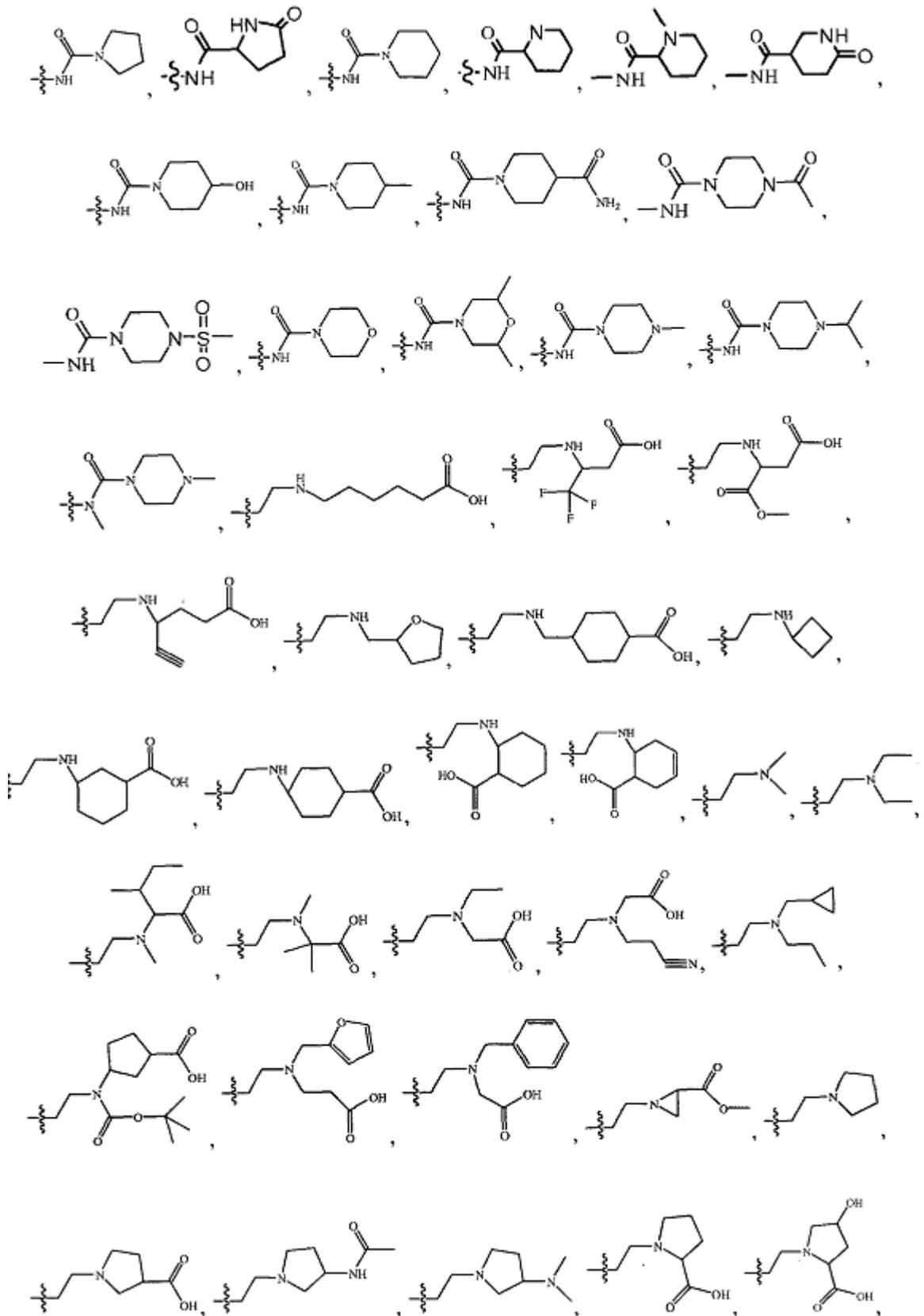
En la Fórmula (1) anterior, R<sup>1</sup> puede ser OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En ejemplos en particular, R<sup>1</sup> es OCHF<sub>2</sub>.

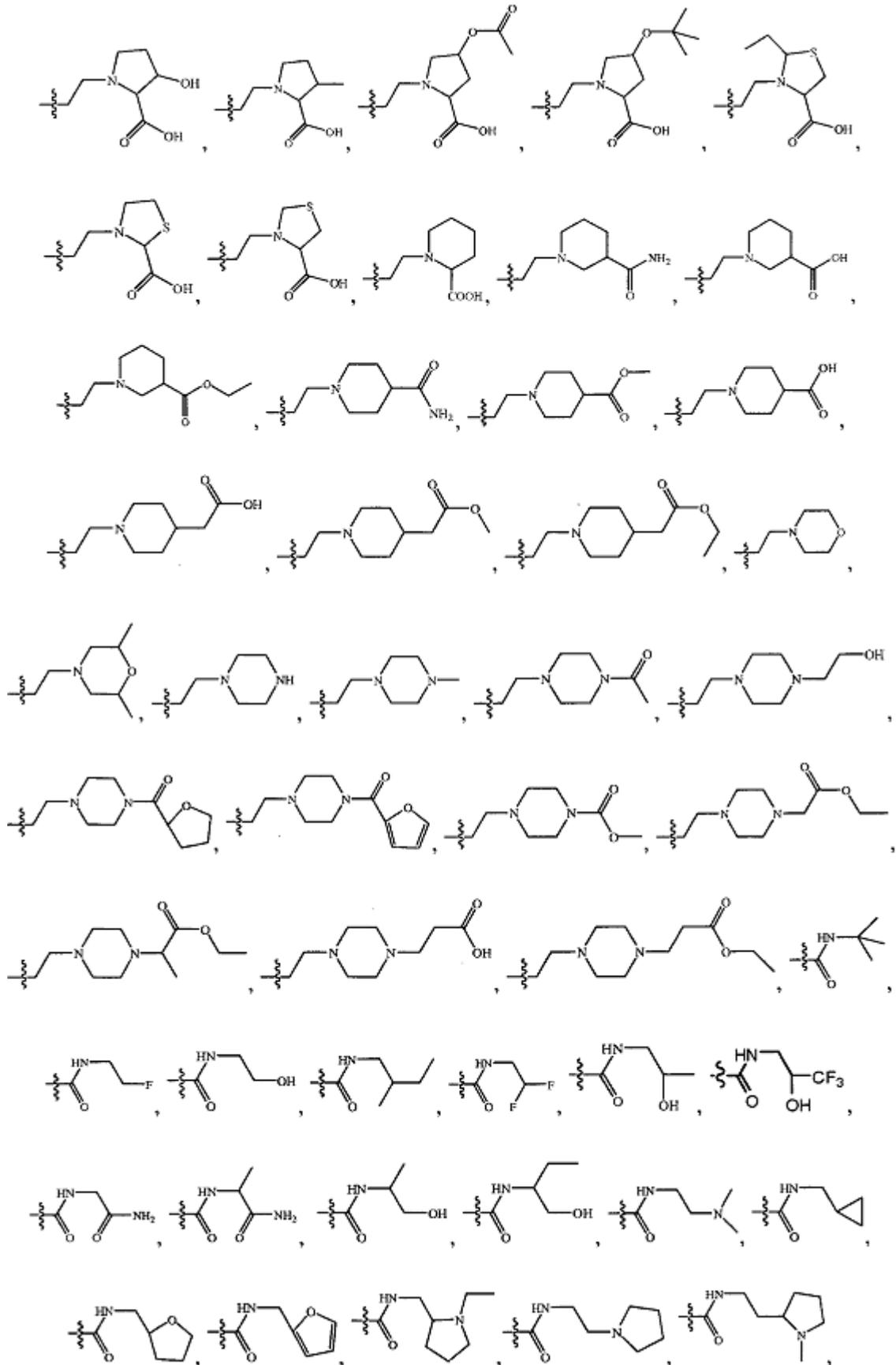
30 En algunos ejemplos, R<sup>3</sup> en la Fórmula (1) anterior se selecciona entre el grupo que consiste en







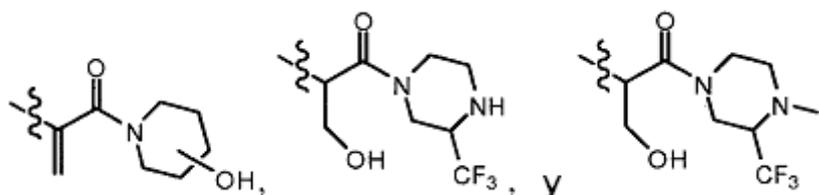




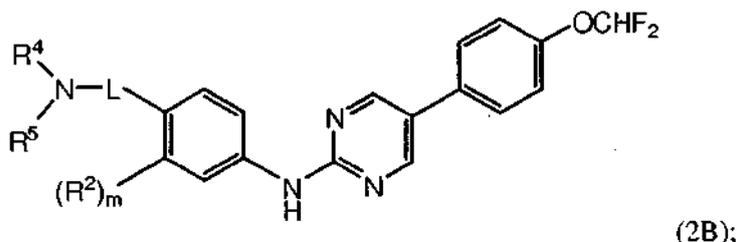
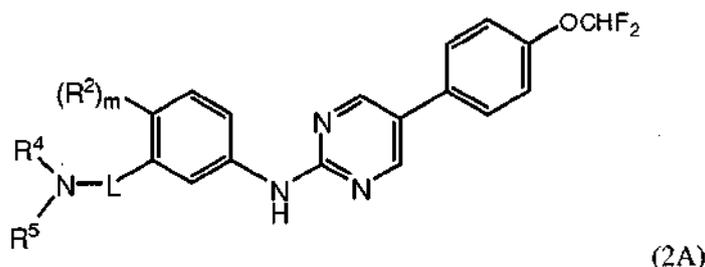








En una realización, los compuestos tienen la Fórmula (2A) o (2B):



5

en las que  $R^4$  y  $R^5$  junto con N forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente  $NR^{16}$ , O, S, =O o un doble enlace; en las que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos  $R^{11}$ ,

10  $R^{16}$  es H,  $R^8$ -( $CR_2$ ) $_1$ -4CO $_2R^7$ , ( $CR_2$ ) $_k$ -C(O)-( $CR_2$ ) $_k$ -R $^8$ , ( $CR_2$ ) $_k$ -C(O)NR $^7$  R $^7$ , ( $CR_2$ ) $_k$ -C(O)NR( $CR_2$ ) $_0$ -6C(O)O $_0$ -1R $^7$ , ( $CR_2$ ) $_1$ -4NRC(O)O $_0$ -1R $^7$ , ( $CR_2$ ) $_k$ S(O) $_1$ -2NR $^7$  R $^7$ , ( $CR_2$ ) $_k$ S(O) $_1$ 2R $^8$  o ( $CR_2$ ) $_k$ NRS(O) $_1$ -2R $^8$ ; y  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ , R y k son tal como se define en la Fórmula (1).

15 En la Fórmula (2A) o (2B) anterior,  $R^4$  y  $R^5$  junto con N en  $NR^4R^5$  pueden formar un piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido. En algunos ejemplos, L es -X-C(O), -( $CR_2$ ) $_1$ -4 o -O( $CR_2$ ) $_1$ -4; en el que X es ( $CR_2$ ) $_0$ -1 o [C(R)( $CR_2$ OR)]. En otros ejemplos, L es ( $CR_2$ ) $_1$ -2.

20 En la Fórmula (1), (2A) o (2B) anterior,  $R^2$ , si está presente, es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo o CO $_2R^7$  y  $R^7$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ .

En una realización, en el presente documento se describe un compuesto seleccionar entre el grupo que consiste en:

- 25 N-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-amina;  
 N-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-amina;  
 ácido 1-((2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxílico);  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico);  
 ácido 1-((4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico);  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)piperidina-4-carboxílico);  
 30 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-metilpiperidina-2-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;  
 (1S,2R,5R)-N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidina-2-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida;  
 35 (R)-N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-6-oxopiperidina-3-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-6-fluoropiperidina-3-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-imidazol-5-carboxamida;  
 N-(2-metil-5-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida;

(S)-N-(2-metil-5-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-ciclopropil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-etil-6-oxopiperidina-3-carboxamida;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N-(2-fluoroetil)-3-hidroxi)propanamida;  
5 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
(R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-(2-hidroxi)propil)propanamida;  
(R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
10 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
(R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)propanamida;  
15 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)propanamida;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)propanamida;  
(R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)propanamida;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)propanamida;  
20 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)propanamida;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
(R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
25 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
(R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-(2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
(R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
30 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
(R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
35 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclo)pentil)propanamida;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;  
40 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;  
(S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)propan-1-ona;  
2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(3-(trifluorometil)-4-metilpiperazin-1-il)-3-hidroxi)propan-1-ona;  
45 N1-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidina-1,4-dicarboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metanosulfonil-piperazina-1-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-acetilpiperazina-1-carboxamida;  
1-((5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)urea);  
50 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)morfolina-4-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi)etil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-  
55 carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-3-(trifluorometil)piperazina-2-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-3-oxopiperazina-1-carboxamida;  
N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi)etil)-3-oxopiperazina-1-carboxamida;  
60 ácido 1-((2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxilico);  
ácido 1-((3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxilico);  
ácido 1-((3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxilico);  
ácido 1-((2-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etil)piperidina-4-carboxilico);  
ácido 1-((5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidina-4-carboxilico);  
65 4-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-1-metilpiperazin-2-ona;  
4-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-1-(2-hidroxi)etil)piperazin-2-ona;

4-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoil) piperazin-2-ona;  
 4-((5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)metanona;  
 1-(3-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)piperidina-4-carboxilato de metilo;  
 5 ácido 1-((5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-hidroxifenil)piperidina-4-carboxílico;  
 ácido 1-((1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)etil)piperidina-4-carboxílico;  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilbencil)piperidina-4-carboxílico;  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorobencil)piperidina-4-carboxílico;  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-hidroxibencil)piperidina-4-carboxílico;  
 4-((3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-1-(piperidin-4-il)piperazin-2-ona;  
 10 4-(4-(3-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-2-oxopiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de isopropilo;  
 N-(1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-hidroxi)etil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;  
 N-(1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-hidroxi)etil)-1-etil-6-oxopiperidina-3-carboxamida;  
 15 1-ciclopropil-N-(1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-hidroxi)etil)-5-oxopirrolidina-3-carboxamida;  
 N-(1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-hidroxi)etil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida;  
 N-(1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-hidroxi)etil)isoxazol-5-carboxamida;  
 N-(1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-hidroxi)etil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida;  
 20 N-(1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-hidroxi)etil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida; y  
 N3-(1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-2-hidroxi)etil)piperidina-1,3-dicarboxamida.

En otro aspecto, en el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2A) o (2B), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, en otro aspecto, en el presente documento se describen métodos para modular la actividad de quinasa, que comprenden administrar a un sistema o a un sujeto con necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2A) o (2B), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, modulando de ese modo dicha actividad de quinasa.

En una realización, se describen métodos para modular c-kit, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, Abl, BCR-Abl, CSK, JNK1, JNK2, p38, p70S6K, TGF $\beta$ , SRC, EGFR, trkB, FGFR3, Fes, Lck, Syk, RAF, MKK4, MKK6, SAPK2 $\beta$ , BRK, Fms, KDR, c-raf o b-raf quinasas. En realizaciones en particular, se describen métodos para modular c-kit, PDGFR $\alpha$  o PDGFR $\beta$ ; y más particularmente, se describen métodos en los que un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2A) o (2B), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, pueden poner en contacto directamente c-kit, PDGFR $\alpha$  o PDG-FR $\beta$  *in vitro* o *in vivo*.

Además, en el presente documento se describen métodos para tratar una enfermedad o una afección en la que la modulación de la actividad de quinasa puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de la enfermedad o afección, comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2A) o (2B), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico. Ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, un agente antibiótico, pirfenidona, tacrolimus, un agente antiinflamatorio, un corticosteroide, una cromolina, un antagonista de leucotrieno, un bloqueador de IgE, un broncodilatador, un agonista  $\beta_2$ , xantinas, un anticolinérgico, o un agente quimioterapéutico. Cuando se administra con un segundo agente terapéutico, el compuesto de Fórmula (1), (2A) o (2B), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo se puede administrar antes de, simultáneamente con, o después del segundo agente terapéutico.

En una realización, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección modulada por c-kit, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, Abl, BCR-Abl, CSK, JNK1, JNK2, p38, p70S6K, TGF $\beta$ , SRC, EGFR, trkB, FGFR3, Fes, Lck, Syk, RAF, MKK4, MKK6, SAPK2 $\beta$ , BRK, Fms, KDR, c-raf o b-raf quinasas. En ejemplos en particular, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección modulada por PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  o c-kit. En algunos ejemplos, se describen métodos para tratar una enfermedad o afección modulada por c-kit.

Ejemplos de enfermedades afecciones mediadas por quinasas que se pueden mediar usando los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, una enfermedad asociada con mastocitos, un trastorno alérgico, síndrome del intestino irritable (IBS), una enfermedad fibrótica, un trastorno neoplásico, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmune, una enfermedad de injerto frente a huésped, un síndrome metabólico, un trastorno relacionado con el SNC, un trastorno neurodegenerativo, una afección con dolor, un trastorno por abuso de sustancias, un cáncer, una enfermedad cardiovascular, y una enfermedad priónica.

Ejemplos de enfermedad asociada con mastocitos que se puede tratar usando compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a trastornos alérgicos (que incluyen asma y dermatitis atópica), urticaria, acné y acné por *Propionibacterium*, Fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), inflamación y destrucción de tejidos inducida por la exposición a armas químicas o biológicas (tales como ántrax y mostaza de azufre), fibrosis quística;

5 enfermedad renal, trastornos inflamatorios musculares, VIH, diabetes de tipo II, isquemia cerebral, mastocitosis, dependencia de fármacos y síntomas de abstinencia, trastornos del SNC, prevención y minimización de la pérdida capilar, infecciones bacterianas, cistitis intersticial, enfermedades intestinales inflamatorias (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, y colitis infecciosa), angiogénesis tumoral, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, esclerosis múltiple (MS), y pérdida ósea.

10 Los ejemplos de trastornos alérgicos que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis cutánea necrotizante, inflamación de la piel por picadura de insectos, e infestación por parásitos chupadores de sangre.

15 El síndrome de intestino irritable (IBS) es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por dolor abdominal y hábito intestinal alterado. El dolor se alivia característicamente con la defecación y se puede asociar con un aumento o una disminución en la frecuencia de las deposiciones, alteraciones en la consistencia de las deposiciones, esfuerzo o urgencia, una sensación de evacuación incompleta, paso de mucosidad o distensión abdominal.

20 Una enfermedad fibrótica tal como se usa en el presente documento incluye todas las afecciones unidas a o asociadas con la formación y deposición de componentes de la matriz de extracelular, en particular en los órganos internos, incluyendo los riñones, corazón, pulmones, hígado, piel y articulaciones. Los ejemplos de enfermedades fibróticas que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), hipertensión pulmonar primaria (por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar (PPAH)), fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, cirrosis en el hígado, fibrosis de la médula ósea, hepatitis C (HCV) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

25 Los ejemplos de trastornos neoplásicos que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, mastocitosis, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, carcinoma colorrectal, carcinoma gástrico, cáncer testicular, glioblastoma y astrocitoma.

30 Los ejemplos de trastornos inflamatorios que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, conjuntivitis, espondilitis reumatoide, osteoartritis y artritis gotosa.

35 Los ejemplos de trastornos autoinmunes que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, poliartritis, esclerodermia local o sistémica, lupus sistémico eritematoso, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, panarteritis nodular, enteropatía autoinmune y glomerulonefritis proliferativa.

40 Los ejemplos de enfermedades de injerto frente a huésped que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, rechazo al injerto por trasplante de órganos, tal como trasplante de riñón, trasplante de páncreas, trasplante de hígado, , trasplante de corazón, , trasplante de pulmón, y , trasplante de médula ósea.

45 Los ejemplos de síndrome metabólico que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, y obesidad.

50 Los ejemplos de trastornos relacionados con el SNC que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, de presión, trastorno distímico, trastorno ciclotímico, anorexia, bulimia, síndrome premenstrual, síndrome post-menopausia, lentitud mental, pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación, auto desprecio y disminución de la libido, un trastorno de ansiedad, un trastorno psiquiátrico y esquizofrenia.

55 Los ejemplos de afecciones por depresión que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, depresión bipolar, depresión grave o melancólica, depresión atípica, depresión resistente, y depresión estacional. Los ejemplos de trastornos de ansiedad que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ansiedad asociada a la hiperventilación y arritmias cardíacas, trastornos fóbicos, trastorno obsesivo-compulsivo, estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada. Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ataques de pánico, que incluyen psicosis, trastornos delirantes, trastornos de conversión, fobias, manía, delirio, episodios disociativos que incluyen amnesia disociativa, fuga disociativa y comportamiento suicida disociativo, auto-abandono, comportamiento violento o agresivo, trauma, personalidad límite, y psicosis aguda tal como esquizofrenia, que

incluye esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, y esquizofrénica sin diferenciar.

5 Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, las enfermedades priónicas, Enfermedad de Neuronas Motoras (MND), y Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS).

10 Los ejemplos de afecciones con dolor que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, dolor agudo, dolor postoperatorio, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, dolor neuropático y síndrome de dolor psicogénico.

15 Los ejemplos de trastornos de uso de sustancias que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, adicción a fármacos, abuso de fármacos, habituación a fármacos, dependencia de fármacos, síndrome de abstinencia y sobredosis.

20 Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, glioma, melanoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer colorrectal, y otros tumores sólidos.

Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar usando los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, hipertensión, estenosis arterial, y estenosis venosa.

25 Más particularmente, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y la prevención de asma, dermatitis atópica, urticaria, síndrome del intestino irritable (IBS), o una enfermedad fibrótica que incluye, pero no se limita a esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión arterial pulmonar primaria (PPAH), hipertensión arterial idiopática (IPAH), fibrosis hepática, fibrosis renal y fibrosis cardiaca.

30 Además, en el presente documento se describe el uso de un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2A) o (2B), o una composición farmacéutica del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección modulada por c-kit, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, Abl, BCR-Abl, CSK, JNK1, JNK2, p38, p70S6K, TGF $\beta$ , SRC, EGFR, trkB, FGFR3, Fes, Lck, Syk, RAF, MKK4, MKK6, SAPK2 $\beta$ , BRK, Fms, KDR, c-raf o b-raf quinasas; y más particularmente, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección modulada por PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  o c-kit.

40 En los métodos mencionados anteriormente para usar los compuestos y se describen, un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2A) o (2B) se puede administrar a un sistema que comprende células o tejidos. En otras realizaciones, un compuesto que tiene la Fórmula (1), (2A) o (2B) se puede administrar a un sujeto humano o animal.

### Definiciones

45 "Alquilo" se refiere a un resto y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo sustituido con halo y alcoxi, y puede ser de cadena lineal o ramificada. Tal como se usa en el presente documento, un alquilo, alqueno o alquino opcionalmente sustituido puede estar opcionalmente halogenado (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), o puede tener uno o más carbonos que están sustituidos o reemplazados con un heteroátomo, tal como NR, O o S (por ejemplo, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, alquiltioles, tioalcoxi, alquilaminas, etc).

50 "Ariolo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico condensado que contiene átomos de carbono. Por ejemplo, ariolo puede ser fenilo o naftilo. "Arieno" se refiere a un radical divalente derivado de un grupo ariolo.

55 "Heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, es tal como se ha definido anteriormente para ariolo, en el que uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalino, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotipirano, benzo[1.3]dioxolo, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

60 Un "anillo carbocíclico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico condensado o policíclico con puente que contiene átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con =O. Ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, ciclohexanona, etc.

65 Un "anillo heterocíclico", tal como se usa en el presente documento, es tal como se ha definido anteriormente para un anillo carbocíclico, en el que uno o más carbonos del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo heterocíclico puede contener N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)<sub>2</sub>- o -NR- en el que R puede ser hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo protector. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolino, pirrolidinilo,

pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento, un átomo de H en cualquier grupo sustituyente (por ejemplo, CH<sub>2</sub>) incluye todas las variaciones adecuadas de isótopos, por ejemplo, H, <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H.

A menos que se indique de otro modo, cuando se considera que un sustituyente está "opcionalmente sustituido", se refiere a que el sustituyente es un grupo que puede estar sustituido con uno o más grupos individualmente y se selecciona independientemente entre, por ejemplo, un alquilo opcionalmente halogenado, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamina, alquiltio, alquinilo, amida, amino, incluyendo grupos amino mono- y di-sustituido, arilo, ariloxi, ariltio, carbonilo, carbocíclico, ciano, cicloalquilo, halógeno, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, isocianato, isotiocianato, mercapto, nitro, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, sililo, sulfonilo, tiocarbonilo, tiocianato, trihalometanosulfonilo, y los compuestos protegidos de los mismos. Los grupos protectores que pueden formar los compuestos protegidos de los sustituyentes mencionados anteriormente son conocidos por los expertos en la materia y se pueden encontrar en referencias tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley e Hijos, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994.

Las expresiones "co-administración" o "administración combinada" o similares, tal como se usa en el presente documento, pretenden incluir la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente mediante la misma vía de administración o al mismo tiempo.

La expresión "combinación farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un producto obtenido a partir de la mezcla o de la combinación de principios activos, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" se refiere a que los principios activos, por ejemplo un compuesto de Fórmula (1) y un co-agente, ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" se refiere a que los principios activos, por ejemplo un compuesto de Fórmula (1) y un co-agente, ambos se administran a un paciente como entidades separadas simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límite de tiempo específicos, en la que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los principios activos en el organismo del paciente. Ésto último también se aplica a una terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más principios activos.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto sujeto que provocará una respuesta biológica o médica en una célula, tejido, órgano, sistema, animal o humano que el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional médico están buscando.

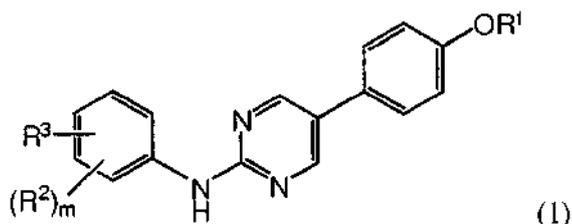
El término "administración" o "administrar" el compuesto sujeto se refiere a proporcionar un compuesto de la invención y profármacos del mismo a un sujeto con necesidad de tratamiento.

A menos que se indique de otro modo para la presente invención, una quinasa seleccionado entre c-kit, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, Abl, BCR-Abl, CSK, JNK1, JNK2, p38, p70S6K, TGF $\beta$ , SRC, EGFR, trkB, FGFR3, Fes, Lck, Syk, RAF, MKK4, MKK6, SAPK2 $\beta$ , BRK, Fms, KDR, c-raf y b-raf se refiere a formas de tipo silvestre y mutantes (es decir, que tienen cambios de aminoácidos individuales o múltiples a partir de la secuencia de tipo silvestre).

### Modos de realizar la invención

La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que pueden ser útiles como inhibidores de proteína quinasa.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (1):

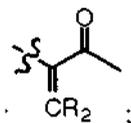


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

R<sup>1</sup> es un haloalquilo que tiene 1-6 átomos de flúor;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con

grupos halo, amino o hidroxilo; halo, ciano, nitro,  $(CR_2)_kOR^7$ ,  $(CR_2)_kO(CR_2)_{1-4}R^7$ ,  $(CR_2)_kSR^7$ ,  $(CR_2)_kNR^9R^{10}$ ,  $(CR_2)_kC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $(CR_2)_kC(S)R^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR^9R^{10}$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR(CR_2)_{0-6}C(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kNRC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}NR^9R^{10}$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}R^8$ ,  $(CR_2)_kNRS(O)_{1-2}R^8$  o  $(CR_2)_kR^6$ ; o cualquiera de los grupos  $R^2$  adyacentes en conjunto pueden formar un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 5-8 miembros;  $R^3$  es  $-L-NR^4R^5$ ,  $-X-NR-C(O)R^8$  o  $-X-NR-C(O)NR^4R^5$  en el que L es  $-X-C(O)$ ,  $-X-OC(O)$ ,  $-(CR_2)_j$ ,  $-SO_{0-2}(CR_2)_j$ ,  $-O(CR_2)_{1-4}$ , o



y X es  $(CR_2)_j$  o  $[C(R)(CR_2OR)]$ ;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente H; alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o  $R^6$   $(CR_2)_kCN$ ,  $(CR_2)_{1-6}NR^7R^7$ ,  $(CR_2)_{1-6}OR^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR^7R^7$  o  $(CR_2)_kR^6$ ;

$R^6$  es un cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_6$ , o un heteroarilo de 5-6 miembros o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

$R^7$  y  $R^8$  son independientemente  $(CR_2)_kR^6$  o alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halo, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o  $R^6$ ; o  $R^7$  es H; como alternativa,  $R^4$  y  $R^5$  junto con N en cada  $NR^4R^5$ ,  $R^7$  y  $R^7$  junto con N en  $NR^7R^7$  o  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con N en  $NR^9R^{10}$  pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 grupos  $R^{11}$ ;

$R^{11}$  es  $R^8$ ,  $(CR_2)_k-OR^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $(CR_2)_k-C(O)-(CR_2)_k-R^8$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR^7R^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR(CR_2)_{0-6}C(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kNRC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}NR^7R^7$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}R^8$  o  $(CR_2)_kNRS(O)_{1-2}R^8$ ;

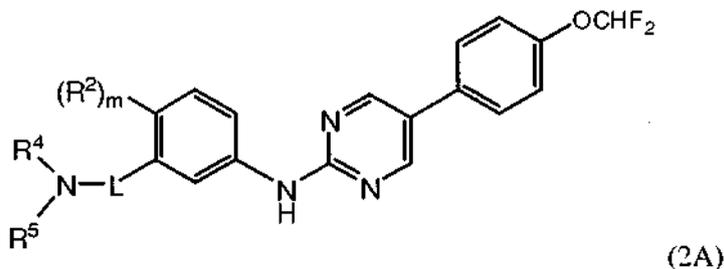
cada R es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

cada k es 0-6; y

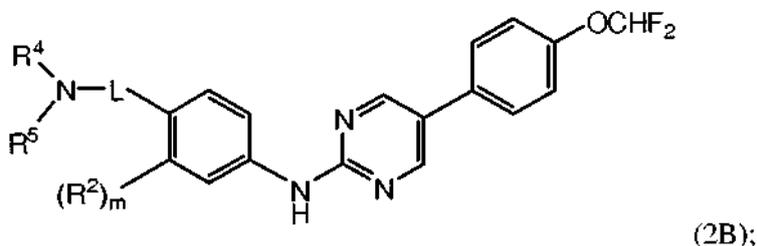
j y m son independientemente 0-4;

con la condición de que  $R^1$  no es trifluorometoxi cuando  $R^3$  es  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NR^{12}R^{13}$  o  $SO_2NH(CH_2)_{2-3}NR^{14}R^{15}$ , en el que  $R^{12}$  y  $R^{13}$  en conjunto forman piperazinilo y  $R^{14}$  y  $R^{15}$  en conjunto forman morfolinilo.

En una realización, los compuestos tienen la Fórmula (2A) o (2B):



(2A)



(2B);

en las que  $R^4$  y  $R^5$  junto con N forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente  $NR^{16}$ , O, S, =O o un doble enlace; en las que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos  $R^{11}$ ;

$R^{16}$  es H,  $R^8$ ,  $-(CR_2)_{1-4}CO_2R^7$ ,  $(CR_2)_k-C(O)-(CR_2)_k-R^8$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR^7R^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR(CR_2)_{0-6}C(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_{1-4}NRC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}NR^7R^7$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}R^8$  o  $(CR_2)_kNRS(O)_{1-2}R^8$ ; y  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ , R y k son tal como se define en la Fórmula (1).

En cada una de las Fórmulas anteriores, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S). Por lo tanto, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o como isómeros puros, por ejemplo, como enantiómeros o diastereómeros puros. La invención incluye

adicionalmente los posibles tautómeros de los compuestos de la invención.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado con un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número másico diferente encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{123}\text{I}$ . Determinadas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquéllas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos.

En ejemplos en particular, los isótopos  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  se pueden usar por su facilidad de preparación y capacidad de detección. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como  $^2\text{H}$  puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tal como mayor vida media in vivo o menos requisitos de dosificación. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar generalmente por procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados. Las variaciones isotópicas de los compuestos tienen el potencial de cambiar el destino metabólico del compuesto y/o crear pequeños cambios en las propiedades físicas tales como hidrofobicidad, y similares. La variación isotópica tiene potencial de mejorar la eficacia y la seguridad, mejorar la biodisponibilidad y la vida media, alterar la unión de la proteína, cambio de biodistribución, aumento de la proporción de metabolitos activos y/o disminución de la formación de metabolitos reactivos o tóxicos.

En cada una de las fórmulas anteriores, cada resto opcionalmente sustituido puede estar sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$  o alquino  $\text{C}_{3-6}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente halogenado o que tiene opcionalmente un carbono que puede estar reemplazado o sustituido con N, S, O, o una combinación de los mismos (por ejemplo, hidroxilalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ); halo, amino, amidino, alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ; hidroxilo, metilendioxi, carboxi; alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-8}$ , alcocarbonilo  $\text{C}_{1-8}$ , carbamoilo, alquil  $\text{C}_{1-8}$ -carbamoilo, sulfamoilo, ciano, oxo, nitro, o un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos que tienen la Fórmula (1), (2A) o (2B) en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, pueden presentar propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, tal como se indica en los ensayos *in vitro* que se describen en la presente solicitud. El valor de  $\text{CI}_{50}$  en esos experimentos se proporciona como la concentración del compuesto de ensayo en cuestión quizá como resultado un recuento celular que es un 50 % menor que la obtenida usando el control sin inhibidor. En general, los compuestos de la invención tienen valores de  $\text{CI}_{50}$  de 1 nM a 10  $\mu\text{M}$ . En algunos ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de  $\text{CI}_{50}$  de 0,01  $\mu\text{M}$  a 5  $\mu\text{M}$ . En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de  $\text{CI}_{50}$  de 0,01  $\mu\text{M}$  a 1  $\mu\text{M}$ , o más particularmente de 1 nM a 1  $\mu\text{M}$ . Además, en otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores de  $\text{CI}_{50}$  menores que 1 nM o mayores que 10  $\mu\text{M}$ . La Fórmula (1), (2A) y (2B) puede presentar un porcentaje de inhibición superior a un 50 %, o en otras realizaciones, puede presentar un porcentaje de inhibición superior a un 70 %, frente a una o más de las siguientes quinasas a 10  $\mu\text{M}$ : c-kit, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, Abl, BCR-Abl, CSK, JNK1, JNK2, p38, p70S6K, TGF $\beta$ , SRC, EGFR, trkB, FGFR3, Fes, Lck, Syk, RAF, MKK4, MKK6, SAPK2 $\beta$ , BRK, Fms, KDR, c-raf o b-raf quinasas.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por quinasas, tal como enfermedades mediadas por c-kit, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, Abl, BCR-Abl, CSK, JNK1, JNK2, p38, p70S6K, TGF $\beta$ , SRC, EGFR, trkB, FGFR3, Fes, Lck, Syk, RAF, MKK4, MKK6, SAPK2 $\beta$ , BRK, Fms, KDR, c-raf o b-raf quinasas. Más particularmente, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y la prevención de asma, dermatitis atópica, urticaria, síndrome del intestino irritable (IBS), o una enfermedad fibrótica que incluye pero no se limita a esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión arterial pulmonar primaria (PPAH), hipertensión arterial idiopática (IPAH), fibrosis hepática, fibrosis renal y fibrosis cardíaca.

#### Farmacología y Utilidad

Los compuestos de la invención se identifican sistemáticamente frente al panel de quinasas (tipo silvestre y/o mutación de las mismas) y pueden modular la actividad de al menos un miembro del panel de quinasas. Como tal, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que las quinasas contribuyen a la patología y/o la sintomatología de la enfermedad. Ejemplos de quinasas que se pueden inhibir con los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento y frente a las cuales los métodos que se describen en el presente documento pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a c-kit, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, Abl, BCR-Abl, CSK, JNK1, JNK2, p38, p70S6K, TGF $\beta$ , SRC, EGFR, trkB, FGFR3, Fes, Lck, Syk, RAF, MKK4, MKK6, SAPK2 $\beta$ , BRK, Fms, KDR, c-raf o b-raf quinasas.

c-Kit

Los mastocitos son elementos tisulares derivados de un subconjunto en particular de células madre hematopoyéticas que expresan antígenos CD34, c-kit y CD13. Los mastocitos se caracterizan por su heterogeneidad, no solamente con respecto a la ubicación del tejido y de la estructura sino también a los niveles funcionales e histoquímicos. Los precursores de mastocitos inmaduros circulan en el torrente sanguíneo y se diferencian en diversos tejidos. Estos procesos de diferenciación y proliferación están bajo la influencia de citoquinas, siendo una importancia el Factor de Células Madre (SCF), también denominado ligando Kit, factor Steel o Factor de Crecimiento de Mastocitos. El receptor del Factor de Células Madre está codificado por el protooncogén, c-kit, que se expresa en células precursoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales, células intersticiales de Cajal (ICC), y en algunos tumores humanos, y además se expresa por células no hematopoyéticas.

Las tirosina quinasa son proteínas de tipo receptor o de tipo no receptor, que transfieren el fosfato terminal del ATP a restos de tirosina de proteínas activando o inactivando de ese modo las rutas de transducción de señales. El receptor del Factor de Células Madre, c-kit, es una proteína tirosina quinasa receptora transmembrana de Tipo III que inicia cascadas de traducción de señales de crecimiento celular y de proliferación como respuesta a la unión a SCF. La unión del receptor c-kit por SCF induce su dimerización seguido de su transfosforilación, lo que conduce al reclutamiento y a la activación de diversos sustratos intracitoplásmicos. Estos sustratos activados inducen múltiples rutas de señalización intracelular responsables de la proliferación y de la activación celular. Se sabe que estas proteínas están implicadas en muchos mecanismos celulares, que en caso de alteración, conducen a trastornos tales como proliferación y migración celular anómala, así como información. Los compuestos de la presente invención pueden inhibir procesos celulares que implican SCF, tales como la inhibición de la autofosforilación del receptor SCF y la activación de MAPK quinasa estimulada por SCF (proteína quinasa activada por mitógenos).

La actividad de la proteína tirosina quinasa receptora c-kit está regulada en las células normales, y la actividad funcional normal del producto genético de c-kit es importante para el mantenimiento de la hematopoyesis normal, melanogénesis, gametogénesis, y crecimiento y diferenciación de mastocitos. Además de su importancia en actividades fisiológicas celulares normales, c-kit desempeña un papel en los aspectos biológicos de determinados cánceres humanos, y la actividad de c-kit quinasa sin regular está implicada en la patogénesis de cánceres humanos, y en determinados tipos de tumores. La proliferación del crecimiento celular tumoral mediado por c-kit se puede producir mediante una mutación específica del polipéptido c-kit que da como resultado la activación independiente de ligandos o mediante estimulación autocrina del receptor. En el primer caso, las mutaciones que causan la activación constitutiva de la actividad de quinasa de c-kit en ausencia de unión a SCF están implicadas en cánceres humanos malignos, que incluyen tumores de células germinales, tumores de mastocitos, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda, neuroblastoma y mastocitosis.

Los mastocitos presentes en tejidos de pacientes están implicados en o contribuyen a la génesis de enfermedades tales como enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD)), enfermedades alérgicas, angiogénesis tumoral, enfermedades inflamatorias, y cistitis intersticial. Las enfermedades alérgicas incluyen, pero no se limitan a, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, eritema nodoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea, inflamación de la piel por picaduras de insectos, y asma. El asma se caracteriza por una obstrucción de las vías respiratorias, hiperrespuesta bronquial e inflamación de las vías respiratorias, e incluye asma bronquial y asma alérgica.

En estas enfermedades, los mastocitos participan en la destrucción de tejidos mediante la liberación de un cóctel de diferentes proteasas y mediadores tales como histamina, proteasas neutras, mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y diversas citoquinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-A, GM-CSF, MIP-LA, MIP-1b, MIP-2 e IFN- $\gamma$ ). La activación de los mastocitos induce diversas respuestas efectoras, tales como secreción de mediadores alérgicos, proteasas, quimioquinas tales como MCP-1 y RANTES, leucotrienos, prostaglandinas, neurotrofinas, inducción de transcripción genética de citoquinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNFA y GM-CSF). Estos mediadores contribuyen a la creación del fenotipo asmático mediante sus efectos sobre células endoteliales, células del músculo liso y fibroblastos y sobre la matriz extracelular, y mediante el reclutamiento de otras células inflamatorias.

Los mastocitos desempeñan un papel en el asma tal como lo sugiere el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IgE humanizados. El fundamento de la terapia con anti-IgE es dirigirse específicamente a IgE con el resultado de la inactivación sin anti-IgE y detención de la producción adicional de IgE. Además, dato que los niveles de IgE son un regulador principal del nivel de expresión del receptor Fc $\epsilon$ RI de IgE, un objetivo de esta terapia es disminuir la expresión de Fc $\epsilon$ RI en mastocitos y basófilos, y, como consecuencia, disminuir la capacidad de activar estas células. La capacidad de la terapia con anti-IgE para distinguir la expresión de Fc $\epsilon$ RI se ha demostrado en basófilos. La disminución en la expresión de Fc $\epsilon$ RI en basófilos está asociada con una disminución en la capacidad de los basófilos de segregar mediadores después de la inhibición.

Los inhibidores de C-kit también se pueden usar en el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina (NLDDM), también conocida como diabetes de tipo II, una enfermedad crónica que aparece cuando la insulina no es eficaz para promover la absorción de glucosa por las células, lo que da como resultado mayores niveles de glucosa en la sangre. Está enfermedad que afecta a aproximadamente 100 millones de personas en todo el mundo, un 75 % de los cuales son obesos en el momento del diagnóstico. Durante muchos años, la insuficiencia de la regulación de la absorción de glucosa conduce al desarrollo de diabetes del Tipo II, y es necesario regular el nivel de glucosa en sangre con productos medicinales. Por último, el nivel de glucosa en sangre sin regular responsable de daños en vasos sanguíneos, riñón y ojo, así como enfermedades cardiovasculares. Estos daños tisulares contribuyen a la mortalidad en los diabéticos.

Además, la activación de mastocitos mediante diferentes estímulos tales como estrés, traumatismo, infección así como neurotransmisores, puede participar en el agravamiento del desequilibrio químico causando trastornos del SCN. Más específicamente, la desgranulación de los mastocitos se estimula con neurotransmisores habituales tales como neurotensina, somatostatina, sustancia P y acetilcolina, mediante factores de crecimiento o de supervivencia, en particular los Mastocitos NGF, TGFβL implicados en la respuesta a dicho estímulo pueden ser mastocitos cerebrales pero también otros mastocitos que liberan el contenido de sus gránulos en el torrente sanguíneo que por último alcanzan las neuronas sensoriales, motoras o fetales. La tinción de los mastocitos celulares es tinción de tipo CTMC pero éstos muestran el patrón secretor de MMC, lo que implica que constituyen un subconjunto en particular de los mastocitos que presentan especificidades.

Después de la activación de los mastocitos, los gránulos en circulación liberan diversos factores capaces de modular y alterar la neurotransmisión y la supervivencia de neuronas. Entre dichos factores, la serotonina es importante ya que se ha observado un aumento del nivel de serotonina libre en pacientes deprimidos. Como alternativa, el estallido repentino de serotonina puede ir seguido de un periodo de escasez de serotonina, lo que conduce a dolor y migraña. Como consecuencia, se cree que los mastocitos empeoran de una forma autocrina o paracrina la desregulación de la neurotransmisión. Por ejemplo, la liberación de neurotransmisores inducida por ansiedad o por estrés del modo en que la serotonina activa los mastocitos, que a su vez libera el contenido de sus gránulos, lo que contribuye adicionalmente al desequilibrio químico en el cerebro que conduce a trastornos del SNC.

Otros mediadores liberados por los mastocitos se deben clasificar en neurotransmisores vasoactivos, nociceptivos, proinflamatorios y otros. Tomados en conjunto, estos factores son capaces de inducir una gran alteración en la actividad de las neuronas, ya sean neuronas sensoriales, motoras, o del SNC. Además, los pacientes afectados con mastocitosis son más propensos a desarrollar trastornos del SNC que la población normal. Ésto se puede explicar mediante la presencia de mutaciones de activación en el receptor de c-kit, que induce la desgranulación de los mastocitos y el estallido de factores que contribuyen al desequilibrio químico y a la alteración de la neurotransmisión.

En algunos casos, los mastocitos activados también pueden participar en la destrucción de tejidos neuronales mediante la liberación de un cóctel de diferentes proteasas y mediadores clasificados en tres grupos: mediadores asociados a gránulos formados previamente (histamina, proteoglicanos, y proteasas neutras), mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y diversas citoquinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-A, GM-CSF, MIP-LA, MIP-1b, MIP-2 e IFN-γ). La liberación de mediadores por mastocitos activados (TNF- A, histamina, leucotrienos, prostaglandinas, etc.) así como proteasas puede i) inducir inflamación y vasodilatación y ii) participar en el proceso de destrucción de tejido neuronal. La inhibición de la actividad de c-kit reduce la proliferación celular, suprimiendo los mastocitos responsables de enfermedades y/o afecciones, lo que sugiere de este modo un papel para el uso de inhibidores de c-kit en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones dependientes de c-kit, tales como trastornos del SNC.

Además, se ha identificado que los mastocitos están implicados en o que contribuyen a la dependencia de fármacos y a síntomas de abstinencia. La dependencia de fármacos es el resultado de un fenómeno denominado tolerancia, que es la necesidad de aumentar la dosis del fármaco para mantener todo su efecto, y de dependencia física, que es la adaptación del organismo a un fármaco. Cuando la ingesta de un fármaco es discontinua, el individuo puede experimentar un síndrome de abstinencia desagradable.

La activación de los mastocitos por diferentes fármacos, que incluyen, pero no se limitan a, derivados salicílicos, derivados de morfina, opioides, heroína, anfetaminas, alcohol, nicotina, analgésicos, anestésicos, y ansiolíticos da como resultado la desgranulación de los mastocitos, que participan en el empeoramiento del desequilibrio químico responsable de la adaptación a los fármacos y al síndrome de abstinencia. Después de la activación de los mastocitos, los gránulos en circulación liberan diversos factores capaces de modular y de alterar la neurotransmisión. Entre dichos factores está la morfina que se une o se almacena en gránulos de los mastocitos. El humo del tabaco también induce la liberación de mediadores de mastocitos caninos y modula la producción de prostaglandinas lo que conduce al asma. Además, los pacientes afectados con mastocitosis son más propensos al desarrollo de trastornos por uso de sustancias que la población normal. Ésto se puede explicar mediante la presencia de mutaciones de activación en el receptor c-kit, que induce la desgranulación de mastocitos y un estallido de factores que contribuyen al desequilibrio químico y a la alteración de la neurotransmisión.

En la actualidad, no existe otro medicamento disponible que proporcione alivio o que ayude a los individuos a dejar los trastornos por abuso de sustancias. Los inhibidores de c-kit se pueden usar para tratar trastornos de abuso de sustancias, particularmente adicción a fármacos, abuso de fármacos, adaptación a fármacos, dependencia de fármacos, síndrome de abstinencia y sobredosis, que comprende administrar un compuesto capaz de suprimir mastocitos a un ser humano con necesidad de dicho tratamiento.

C-Kit tiene una homología básica con el receptor de PDGF y con el receptor de CSF-1 (c-Fms). Las investigaciones en diversas líneas celulares eritroides y mieloides indican una expresión del gen c-Kit en etapas tempranas de la diferenciación (Andre et al., Oncogene 4 (1989), 1047-1049). Determinados tumores tales como células de glioblastoma presentan del mismo modo una expresión pronunciada del gen c-Kit.

#### PDGF (Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas)

El PDGF (Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas) desempeña un papel importante tanto en el crecimiento normal como en la proliferación celular patológica. Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad del receptor de PDGF (PDGFR), y se pueden usar como un agente para tratar trastornos proliferativos no malignos, tales como esclerodermia y otros trastornos fibróticos, aterosclerosis, trombosis o psoriasis. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como una sustancia que inhibe tumores, por ejemplo en cáncer de pulmón de células pequeñas, gliomas, sarcomas, tumores de próstata, y tumores del colon, mama, y ovarios.

En una realización, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y la prevención un trastorno o enfermedad fibróticos, una afección relacionada con poco asociada con la formación y la deposición de componentes de la matriz extracelular en los órganos internos, incluyendo los riñones, corazón, pulmones, hígado, piel y articulaciones. Diversos estudios han implicado a PDGFR como una pieza fundamental en respuestas fibróticas a lesiones tisulares, por ejemplo:

- i) PDGF se regula de forma positiva en macrófagos alveolares de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF);
- ii) PDGFR $\beta$  es uno de los primeros genes regulados de forma positiva después de la activación de células estrelladas hepáticas eficaces para convertirse en miofibroblastos, una etapa central en el desarrollo de fibrosis en el hígado;
- iii) PDGF y sus receptores se regulan de forma positiva significativamente en esclerodermia, y de forma similar se regulan de forma positivamente en el proceso de fibrogénesis renal;
- iv) PDGF se induce mediante citoquinas de lesión y/o proinflamatorias, o de una forma autocrina en miofibroblastos que dirigen su proliferación, diferenciación, y migración. A continuación, estos miofibroblastos segregan proteínas de la matriz extracelular y colágeno conduciendo a formación de cicatrices y a daño progresivo en órganos. La secreción de TGF $\beta$  también contribuye significativamente a la producción de colágeno durante la fibrogénesis;
- v) Un transgén de PDGF-C induce el desarrollo de fibrosis hepática en ratones, mientras que una versión dominante-negativa soluble de PDGFR $\beta$  previene la fibrosis hepática en ratas; y
- vi) La administración de PDGF-B al riñón promovió signos de fibrogénesis renal en ratas.

Los trastornos o enfermedades fibróticos que se pueden tratar usando los compuestos de la invención incluyen enfermedades pulmonares fibróticas tales como fibrosis pulmonar (o enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar intersticial), fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión arterial pulmonar idiopática, el elemento fibrótico de la pneumoconiosis (que se asocia con la exposición a riesgos ambientales tales como tabaco, asbestos, fibra de algodón, polvo de piedra, polvo de minas y otras partículas), sarcoidosis pulmonar, alveolitis fibrosante, el elemento fibrótico o hipertrófico de la fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y enfisema. Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento y la prevención de enfermedades que tienen como una manifestación la hipertrofia fibrótica de los riñones (fibrosis renal), hígado (fibrosis hepática), corazón (fibrosis cardiaca), próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)), pleura (por ejemplo, pleuresía, fibrosis pleural), páncreas, y de la piel y/o tejidos musculares tales como esclerodermia, fascitis eosinofílica, lesiones discoides asociadas con lupus o lupus discoide o adherencias quirúrgicas.

Otros trastornos o enfermedades fibróticos que se pueden tratar usando los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, fibrodisplasia, enfermedad fibroquística, sarcoidosis, miositis (por ejemplo, polimoositis, polimiositis idiopática primaria, polimiositis infantil, dermatomiositis, dermatomiositis infantil, dermatomiositis idiopática primaria en adultos, miositis por cuerpos de inclusión, polimiositis o dermatomiositis asociada con tumores malignos); enfermedades que tienen como una manifestación hipertrofia íntima vascular fibrótica, tales como vasculitis (incluyendo vasculitis de las arterias coronarias), poliarteritis nodosa o arteritis temporal; enfermedades que tienen como una manifestación hipertrofia fibrótica del tejido nervioso tal como esclerosis cerebral, esclerosis anular, esclerosis difusa y esclerosis lobular; y enfermedades que tienen como una manifestación hipertrofia fibrótica o fibrosis de la pared intestinal, tales como enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye la enfermedad de Crohn.

Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para la protección de células madre, por ejemplo para combatir el efecto hemotóxico de agentes quimioterapéuticos, tales como 5-fluorouracilo; y también pueden ser útiles para el tratamiento de asma e hipereosinofilia. Los compuestos de la invención se pueden usar especialmente para el tratamiento de enfermedades que responden a una inhibición de la quinasa receptora de PDGF.

Los compuestos de la presente invención también pueden presentar efectos útiles en el tratamiento de trastornos que surgen como resultado de trasplantes, por ejemplo, trasplante alogénico, especialmente rechazo a tejidos, tales como bronquiolitis obliterante (OB), es decir un rechazo crónico de trasplantes alogénicos de pulmón. En contraste con pacientes sin OB, los que tienen OB muestran a menudo una concentración elevada de PDGF en los fluidos de lavado broncoalveolar.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser eficaces frente a enfermedades asociadas con migración y proliferación de células del músculo liso vascular (en las que PDGF y PDGFR a menudo también desempeñan un papel), tales como reestenosis y aterosclerosis. Estos efectos y las consecuencias de los mismos para la proliferación a la migración de células del músculo liso vascular *in vitro* e *in vivo* se pueden demostrar mediante la administración de los compuestos de la presente invención, que además mediante la investigación de su efecto en el engrosamiento de la íntima vascular después de la lesión mecánica *in vivo*.

### CSF1R (FMS)

La proteína codificada por su gen es el receptor para el factor 1 de estimulación de colonias, una citoquina que controla la producción, diferenciación, y función de macrófagos. CSFR 1 media la mayor parte, sino todos, los efectos biológicos de esta citoquina. La proteína codificada es un receptor transmembrana de tirosina quinasa y miembro de la familia de receptores CSF1/PDGF de proteínas tirosina quinasas. Las mutaciones en este gen se han asociado con una predisposición a la neoplasia mielóide. (Véase por ejemplo, Casas et al., Leuk. Lymphoma 2003 44: 1935-41).

Abl, Trk, Syk, Ras, Raf, MAPK, TGF $\beta$ , FGFR3, c-Src, SAPK, Lck, Fes, Csk

La tirosina quinasa Abelson (es decir Abl, c-Abl) está implicada en la regulación del ciclo celular, en la respuesta celular al estrés genotóxico, y en la transmisión de la información sobre el entorno celular a través de la señalización de integrinas. La proteína Abl parece que tiene un papel complejo como un módulo celular que integra señales de diversas fuentes extracelulares e intracelulares y que incluye en decisiones con respecto al ciclo y a la apoptosis celular. La tirosina quinasa Abelson incluye derivados de subtipos tales como la BCR-Abl de fusión quimérica (oncoproteína) con actividad de tirosina quinasa desregulada o la v-Abl.

La proteína de fusión BCR-Abl es un resultado de una translocación recíproca que fusiona el proto-oncogén Abl con el gen Bcr. A continuación, BCR-Abl es capaz de transformar linfocitos B a través del aumento de la actividad mitogénica. Este aumento da como resultado una reducción de la sensibilidad a la apoptosis, así como una alteración de la adherencia y de buscadores de células precursoras de CML.

BCR-Abl es importante en la patogénesis de un 95 % de leucemia mielógena crónica (CML) y un 10 % de leucemia linfocítica aguda. STI-571 (GLEEVEC<sup>®</sup>) es un inhibidor de la BCR-Abl tirosina quinasa oncongénica y se usa para el tratamiento de leucemia mielóide crónica (CML). Sin embargo, algunos pacientes en la etapa de crisis blastocítica de CML son resistentes a STI-571 debido mutaciones en la BCR-Abl quinasa. Hasta la fecha se ha informado de más de 22 mutaciones, tales como G250E, E255V, T315I, F317L y M351T.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la abl quinasa, por ejemplo, v-abl quinasa. Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la BCR-Abl quinasa de tipo silvestre mutaciones de BCR-Abl quinasa, y de este modo pueden ser adecuados para el tratamiento de cáncer positivo para Bcr-abl y enfermedades tumorales, tales como leucemias (especialmente leucemia mielóide crónica y leucemia linfoblástica aguda, en las que se encuentran especialmente mecanismos apoptóticos de acción). Los compuestos de la presente invención también pueden ser eficaces frente a células madre de leucemia, y pueden ser potencialmente útiles para la purificación de estas células *in vitro* después de la retirada de dichas células (por ejemplo, retirada de médula ósea), y reimplante de las células una vez que se han limpiado de células cancerosas (por ejemplo, reimplante de células de la médula ósea purificadas).

La familia trk de receptores de neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promueve la supervivencia, crecimiento y diferenciación de los tejidos neuronales y no neuronales. La proteína TrkB se expresa en células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y en el colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los nódulos linfáticos y del bazo, y en las capas granulares de la epidermis (Shibayama y Koizumi, 1996). La expresión de la proteína TrkB se ha asociado con una progresión desfavorable de tumores de Wilms y de neuroblastomas. Además, TrkB se expresa en células de próstata cancerosas pero no en células normales. La ruta de señalización corriente abajo de los receptores trk implica la cascada de la activación de MAPK a través de los genes Shc, Ras activado, ERK-1 y ERK-2, y la ruta de transducción PLC-gammal (Sugimoto et al., 2001).

Syk es una tirosina quinasa que desempeña un papel importante en la desgranulación de mastocitos y en la activación de eosinófilos. Por consiguiente, la Syk quinasa está implicada en diversos trastornos alérgicos, particularmente asma. Se ha mostrado que Syk se une a la cadena gamma fosforilada del receptor Fc $\epsilon$ R1 a través de los dominios SH2 N-terminales y es importante para la señalización corriente abajo.

La ruta de señalización Ras-Raf-MEK-ERK media la respuesta celular para señales de crecimiento. Ras mutar a una forma oncogénica en ~15 % de cánceres humanos. La familia Raf pertenece a la serina/treonina proteína quinasa e incluye tres miembros, A-Raf, B-Raf y c-Raf (o Raf-1). B-Raf puede tener un papel destacado en la formación de determinados tumores sin requisitos para alelo Ras activado (Nature 417: 949 - 954 (2002)). Se han detectado mutaciones de B-Raf en un gran porcentaje de melanomas malignos.

Los dos gametos médicos existentes para el melanoma son de una eficacia limitada, especialmente para etapas tardías de melanomas. Los compuestos de la presente invención también inhiben los procesos celulares que implican b-Raf quinasa, proporcionando una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de cánceres humanos, especialmente para el melanoma.

Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) son miembros de las rutas de transducción de señales conservadas que activan factores de transcripción, factores de traslación y otras moléculas diana en respuesta a diversas señales extracelulares. Las MAPK se activan mediante fosforilación en un motivo de fosforilación doble que tiene la secuencia Thr-X-Tyr mediante quinasas de proteína quinasa activada por mitógenos (MKK). En eucariotas superiores, el papel fisiológico de la señalización de MAPK se ha correlacionado con sucesos celulares tales como proliferación, oncogénesis, desarrollo y diferenciación. Por consiguiente, la capacidad para regular la transducción de señales a través de estas rutas (particularmente a través de MKK4 y MKK6) podría conducir al desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para enfermedades humanas asociadas con la señalización de MAPK, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y cáncer.

Múltiples formas de p38 MAPK ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), cada una codificada por un gen separado, forman parte de una cascada de quinasas implicadas en la respuesta de las células a diversos estímulos, que incluyen estrés osmótico, luz UV y sucesos mediados por citoquinas. Se cree que estas cuatro isoformas de p38 regulan diferentes aspectos de la señalización intracelular. Su activación es parte de una cascada de sucesos de señalización que conducen a la síntesis y a la producción de citoquinas proinflamatorias tales como TNF $\alpha$ . P38 funciona mediante la fosforilación de sustratos corriente abajo que incluyen otras quinasas y factores de transcripción. Se ha mostrado que los agentes que inhiben la p38 quinasa bloquean la producción de citoquinas que incluyen, pero no se limitan a TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ .

Se ha mostrado que los monocitos de sangre periférica (PBMC) expresan y segregan citoquinas proinflamatorias cuando se estimulan con lipopolisacáridos (LPS) in vitro. Los inhibidores de P38 bloquean de forma eficaz este efecto cuando los PBMC se tratan previamente con dichos compuestos antes de la estimulación con LPS. Los inhibidores de p38 son eficaces en modelos animales de enfermedades inflamatorias. Los efectos destructivos de muchos estados de enfermedad son causados por la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias. La capacidad de los inhibidores de p38 para regular esta sobreproducción los hace útiles como agentes modificadores enfermedades.

Se ha mostrado que las moléculas que bloquean la función de p38 son eficaces en la inhibición de la resorción ósea, inflamación, y otras patologías inmunes y basadas en la inflamación. Por lo tanto, un inhibidor de p38 seguro y eficaz proporcionaría un medio para tratar enfermedades debilitantes que se puede regular mediante la modulación de la señalización de p38. Por lo tanto, los compuestos de la invención que inhiben la actividad de p38 son útiles para el tratamiento de inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, cáncer, enfermedades autoinmunes, y para el tratamiento de otras enfermedades mediadas por citoquinas.

El factor beta de crecimiento de transformación (TGF $\beta$ ) representa una superfamilia de proteínas que incluye, por ejemplo, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, y TGF $\beta$ 3, que son moduladores pleotrópicos del crecimiento y de la diferenciación celular, desarrollo embrionario y óseo, formación de la matriz extracelular, hematopoyesis, respuestas inmunes e inflamatorias. Los miembros de la familia TGF $\beta$  inician rutas de señalización intracelular que por último conducen a la expresión de genes que regulan el ciclo celular, respuestas proliferativas de control, o se refieren a proteínas de la matriz extracelular que median La señalización celular fuera-dentro, adherencia celular, migración y comunicación intercelular.

En consecuencia, los compuestos de la invención que son inhibidores de la ruta de señalización intracelular de TGF $\beta$  son agentes terapéuticos útiles para enfermedades fibroproliferativas, que incluyen trastornos renales asociados con la actividad de TGF $\beta$  sin regular y fibrosis excesiva que incluye glomerulonefritis (GN), tal como GN proliferativa mesangial, GN inmune, y GN creciente. Otras afecciones renales incluyen nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal en pacientes con trasplante que reciben ciclosporina, y nefropatía asociada con el VIH. Los trastornos vasculares del colágeno incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, morfea, o las asociadas con la aparición del síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares que resultan de una actividad de TGF $\beta$  excesiva incluyen síndrome de dificultad respiratoria del adulto,

EPOC, fibrosis pulmonar idiopática, y fibrosis pulmonar intersticial asociada a menudo con trastornos autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, contacto químico, o alergias. Otro trastorno autoinmune asociados con características fibroproliferativas es la artritis reumatoide. Las afecciones fibroproliferativas se pueden asociar con procedimientos quirúrgicos populares. Dichos procedimientos incluyen cirugía para recolocación de la retina que acompaña a la vitreoretinopatía proliferativa, extracción de cataratas con implante de lentes intraoculares, y cirugía de drenaje después del glaucoma.

Se mostró que el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos ejerce un efecto regulador negativo sobre el crecimiento óseo y una inhibición de la proliferación de condrocitos. La displasia tanatófórica está causada por diferentes mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos. Una mutación, TDII FGFR3, tiene una actividad de tirosina quinasa constitutiva que activa el factor de transcripción Stat1, lo que conduce a la expresión de un inhibidor del ciclo celular, detención del crecimiento y desarrollo anómalo de los huesos (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). A menudo, FGFR3 se expresa en múltiples cánceres de tipo mieloma.

La quinasa, c-Src, transmite señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la sobreexpresión de EGFR o HER2/neu en tumores conduce a la activación constitutiva de c-src, que es característica de las células malignas pero está ausente en las células normales. Por otro lado, los ratones deficientes en la expresión de c-src presentan un fenotipo osteopetrótico, lo que indica una participación fundamental de c-src en la función de los osteoclastos y una posible implicación en trastornos relacionados.

La familia de proteínas quinasas S6 ribosomales humanas consisten al menos en 8 miembros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K y p70S6 Kb). Las proteínas quinasas S6 de proteínas ribosomales desempeñan funciones pleotrópicas importantes; entre ellas está un papel fundamental en la regulación de la traducción de ARNm durante la biosíntesis de proteínas (Eur. J. Biochem noviembre de 2000; 267 (21): 6321-30, Exp Cell Res. 25 de noviembre de 1999; 253 (1): 100-9, Mol Cell Endocrinol. 25 de mayo de 1999; 151 (1-2): 65-77). La fosforilación de la proteína ribosomal S6 por p70S6 también se ha visto implicada en la regulación de la motilidad celular (Immunol. Cell Biol. Agosto de 2000; 78 (4): 447-51) y el crecimiento celular (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000; 65: 101-27), y por lo tanto, puede ser importante en la metástasis tumoral, la respuesta inmune y la reparación de tejidos así como en otras condiciones de enfermedad.

Las SAPK (también denominadas "quinasas N-terminales jun" o "JNK") son una familia de proteínas quinasas que representan la penúltima etapa en las rutas de transducción de señales que dan como resultado la activación del factor de transcripción c-jun y la expresión de genes regulados por c-jun. En particular, c-jun está implicado en la transcripción de los genes que codifican proteínas implicadas en la reparación del ADN que está dañado debido a amenazas genotóxicas. Los agentes que inhiben la actividad de SAPK en una célula evitan la reparación del ADN y sensibilizar a la célula a que las modalidades terapéuticas de cáncer que actúan mediante la inducción de daño en el ADN.

Lck desempeña un papel en la señalización de los linfocitos T. Los ratones que carecen del gen Lck tienen una escasa capacidad para desarrollar timocitos. La función de Lck como un activador positivo de la señalización de linfocitos T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para tratar enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide.

Fes se expresa fuertemente en células hematopoyéticas mieloides y se implica tanto en la diferenciación como en las rutas de señalización de supervivencia en leucocitos mieloides. CSK se implica en cánceres, particularmente cánceres colorrectales y de mama.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, en el presente documento se describe un método para prevenir o para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos que se han descrito anteriormente en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz (Véase, "Administration and Pharmaceutical Compositions," tal como sigue a continuación) de un compuesto de Fórmula (1), (2A), (2B) o (C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos mencionados anteriormente, la dosificación necesaria variará dependiendo del modo de administración, la afección a tratar en particular y el efecto deseado.

#### Administración y Composiciones Farmacéuticas

Una composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de la invención con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces como composiciones farmacéuticas mediante cualquier forma y ruta convencional conocidas en la técnica que incluyen, pero no se limitan a: administración intravenosa, oral, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transdérmica, vaginal, ótica, nasal, y tópica.

El compuesto se puede administrar de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una formulación de liberación prolongada o sostenida. Además, se puede administrar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención en un sistema de administración de fármacos dirigidos, por ejemplo, en un liposoma revestido con anticuerpos específicos de órganos. Los liposomas se dirigirán a y se absorberán selectivamente por el órgano. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención se pueden proporcionar en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación extendida, o en forma de una formulación de liberación intermedia.

Para administración oral, un compuesto de la invención se puede formular fácilmente por combinación de los compuestos activos con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos que se describen en el presente documento se formen como comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente a tratar.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos que se describen en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de la adición de agentes adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimido o gragea. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, goma de agar, o ácido alginico o una sal de los mismos tal como alginato sódico.

Se puede proporcionar núcleos de gragea con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas con gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas herméticamente hechas de gelatina y un agente plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos en mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adquirir la forma de comprimidos, pastillas para chupar, o geles formulados de una forma convencional. Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. La composición farmacéutica de un compuesto de la invención puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral tal como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos estéril, antes de su uso.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía tópica y se pueden formular en diversas composiciones que se pueden administrar por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, soluciones, geles, pastas, garras medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes que potencian la tonicidad, tampones y conservantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica pueden usar dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica, y pueden ser emulsiones lipofílicas o soluciones acuosas, tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. Dichos parches se pueden preparar para administración continua, intermitente, o a demanda de agentes farmacéuticos. Aún más, la administración transdérmica de los compuestos de la invención se puede conseguir por medio de parches iontoforéticos y similares.

Además, los parches transdérmicos pueden proporcionar la administración controlada de los compuestos de la invención. La velocidad de absorción se puede ralentizar usando membranas para el control de la velocidad o atrapando compuesto dentro de una matriz o gel poliméricos. A la inversa, se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Un potenciador o vehículo de la absorción puede incluir disolventes farmacéuticamente aceptables que se pueden absorber para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se presentan en forma de un vendaje que comprende un miembro de apoyo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para el control de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la invención se pueden presentar en una forma tal como un aerosol, una nebulización o un polvo. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención se pueden administrar de convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un agente propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, tales como, solamente a modo de ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvos del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

Además, los compuestos de la invención se pueden formular en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, primero se funde una cera de punto de fusión bajo tal como, pero no limitado a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de la forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las, vehículos, y excipientes técnicas bien conocidos se pueden usar como adecuadas y tal como se entiende en la técnica. Las compositoras farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención se pueden preparar de manera convencional, tal como, solamente a modo de ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapado o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un vehículo, diluyente o excipientes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de Fórmula (1), (2A) o (2B) que se describen en el presente documento como un principio activo en forma de ácido libre o de base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Además, los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar y como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. También se considera que las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento se divulgan en el presente documento. Además, las Composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes Farmacéuticos o medicinales, vehículos, adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos que se describen en el presente documento incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas, y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto, o una solución que contiene liposomas, micelas, o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se desvela en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen, pero no se limitan a, geles, suspensiones y cremas. Las composiciones pueden estar en soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de su uso, o en forma de emulsiones. Estas composiciones también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares, no tóxicas, tales como agentes de humectación o de emulsión, agentes para el tamponamiento del pH, etcétera.

Se puede encontrar un resumen de las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton,

Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

## 5 Métodos de Administración y Métodos de Tratamiento

Las composiciones que contienen el compuesto o los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o para, al menos, aliviar parcialmente los síntomas de la enfermedad o la afección. Para cualquiera, está bien considerado dentro de la experiencia en la materia determinar dichas cantidades terapéuticamente eficaces mediante experimentación de rutina (incluyendo, pero no limitado a, un ensayo clínico de aumento de la dosis).

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente después de recibir uno de los compuestos del presente documento es inflamación, los compuestos de la invención pueden administrar en combinación con un agente antiinflamatorio. La eficacia terapéutica de un compuesto que se describe en el presente documento también se puede potenciar mediante la administración de un adyuvante. Cuando los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán dependiendo del tipo del cofármaco usado, del fármaco específico usado, de la enfermedad o afección que se está tratando y así sucesivamente. Además, cuando se coadministran con uno o más principios biológicamente activos, los compuestos de la invención se pueden administrar simultáneamente con el principio o principios biológicamente activos, o secuencialmente. La administración de un compuesto de la invención en combinación con un segundo agente terapéutico puede tener un efecto aditivo o sinérgico.

En algunos ejemplos, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un agente antifibrótico; por ejemplo, un agente que interfiere con o que modula el avance de una enfermedad fibrótica tal como esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión arterial pulmonar primaria (PPAH), hipertensión arterial idiopática (IPAH), fibrosis hepática, fibrosis renal y fibrosis cardíaca. Ejemplos de agentes antifibróticos que se pueden usar en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, pirfenidona (Nakazoto et al., *Eur. J. Pharmacol.* 446: 177-185 (2002), tacrolimus (Nagano et al., *Eur. Respir. J.* 27: 460-469 (2006) o 5-cloro-2-((1E)-3-[2-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida (SMP-534) (Sugaru et al., *Am. J. Nephrology* 26: 50-58 (2006)). Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, corticosteroides y cromolinas, antagonistas de leucotrieno, y bloqueadores de IgE tales como omalizumab. En otros ejemplos, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con una medicación para tratar el asma; por ejemplo, broncodilatadores tales como agonistas  $\beta_2$ , xantinas (por ejemplo, metilxantinas) y anticolinérgicos; y un agente antiinflamatorio tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno proliferativo celular, que incluye pero no se limita a, linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, próstata, colorrectal, tiroides, ovarios, pancreático, neuronal, pulmón, uterino o tumor gastrointestinal. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden usar en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas, agentes de alquilación (por ejemplo, mitomicina C), sulfonatos de alquilo, aziridinas, etileniminas, metilmelaminas, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, antibióticos, antimetabolitos, análogos de ácido cólico (por ejemplo, inhibidores de la dihidrofolato reductasa tales como metotrexato), análogos de purina, análogos de pirimidina, enzimas, podofilotoxinas, agentes que contienen platino, interferones, e interleuquinas. Ejemplos en particular de agentes quimioterapéuticos conocidos que se pueden usar en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, busulfano, improsulfano, piposulfano, benzodepa, carbocuaona, meturedpa, uredpa, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida, trimetilolomelamina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, raninrustina, dacarbazina, mannomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobroman, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, plicamicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptoizocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, cannofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, pulmozyme, aceglatona, glicósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, carboplatino, cisplatino, defofamida, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, etolucido, etopósido, flutamida, nitrato de galio, hidroxurea, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleuquina 2, lentinano, lonidamina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxana, sizofirano, espirogemiano, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazónico, triaziquona, 2,2',2"-trichlorotrietilamina, uretano, vinblastina, vincristina, y vindesina.

En general, compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, de forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores.

En general, se indican resultados satisfactorios a obtener de forma sistémica con dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg de principio activo.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se puede determinar mediante procedimientos Farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a, para determinar la  $DL_{50}$  (la dosis letal para un 50 % de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente eficaz en un 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre  $DL_{50}$  y  $DE_{50}$ . Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos entra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación, que incluyen la  $DE_{50}$  con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación usada y la vía de administración usada.

#### Procesos para Preparar Compuestos de la Invención

Los procedimientos generales para preparar compuestos de la invención se describen en los Ejemplos, *tal* como sigue a continuación. En las reacciones que se describen, se pueden proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en las que se desean éstos en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley e Hijos, 1991.

Un compuesto de la invención se puede preparar en forma de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar mediante la reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o compuestos intermedios.

Las formas de ácido libre y base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la forma de sal de adición básica o de la sal de adición ácida correspondientes, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición ácida se puede convertir en la base libre correspondiente por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido sódico, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición básica se puede convertir en el ácido libre correspondiente por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los compuestos de la invención en forma sin oxidar se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similar) de 0 a 80 °C.

Los derivados profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, página 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de la invención con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, o similar).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar con medios conocidos por los expertos en la materia. Una descripción detallada de técnicas que se pueden aplicar a la creación de grupos protectores y su retirada se puede encontrar en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley e Hijos, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar o formar de forma conveniente durante el proceso de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma conveniente por recristalización a partir de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de enantiómeros se puede realizar usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o mediante el uso de complejos se pueden disociar (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar por cromatografía, o mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. A continuación, el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no daría como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas que se pueden aplicar la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley e Hijos, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos que tienen la Fórmula (1), (2A) o (2B) se pueden tratar mediante un proceso que implica:

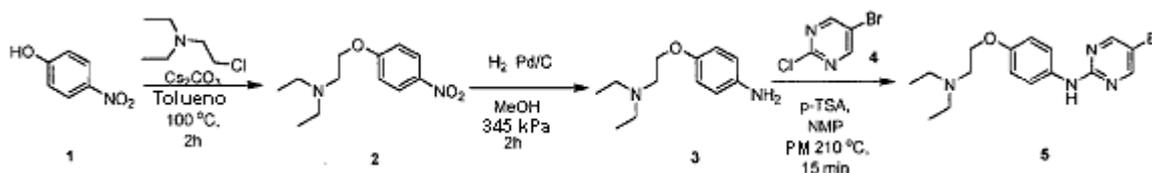
- (a) procedimientos generales tal como se describe en los Ejemplos (tal como sigue a continuación); y
- (b) convertir opcionalmente un compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) convertir opcionalmente una forma salina de un compuesto en una forma no salina;
- (d) convertir opcionalmente una forma sin oxidar de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto en su forma sin oxidar;
- (f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) convertir opcionalmente un compuesto no derivatizado en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto en su forma no derivatizada.

En la medida en la que producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos se conocen o se pueden preparar de forma análoga a la de los métodos conocidos en la técnica o tal como se desvela en los Ejemplos en lo sucesivo en el presente documento. Un experto en la materia observará que las transformaciones anteriores solamente son representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden usar de forma similar otros métodos bien conocidos.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención.

#### Preparación de compuestos intermedios

##### Síntesis de (5-bromo-pirimidin-2-il)-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amina 5



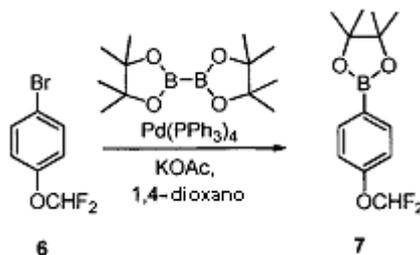
A una solución de 4-nitro-fenol **1** (36,0 mmol) en tolueno (40 ml) se añade carbonato de cesio (53,8 mmol) y clorhidrato de (2-cloro-etil)-dietil-amina (28,7 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 2 h y a continuación se enfría a ta. El sólido se filtra al vacío y se lava con tolueno caliente. El filtrado se concentra para proporcionar dietil-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-amina **2** y se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10-8,08 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 2H), 4,05 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 4,0 Hz), 2,55 (c, J = 8,0 Hz, 4H), 0,98 (t, J = 8,0 Hz, 6H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 239,3.

A una solución de dietil-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-amina **2** (14,0 mmol) en MeOH (20 ml), en una botella de presión de Parr, se añade Pd (un 10 % sobre carbono, un 50 % de humedad, un 10 % en peso). La suspensión se agita a 345 kPa de H<sub>2</sub> durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra a través de celite. El disolvente se retira y el residuo se disuelve en MeOH (20 ml) y se trata con HCl (1 equiv. de una solución 4 N en dioxano) para proporcionar 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina **3** en forma de una sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 6,98-6,91 (m, 4H), 4,30 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 4,0 Hz), 3,20 (m, 4H), 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 6H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 209,3.

Un matraz seco cargado con 4-(2-dietilamino-etoxi)-fenilamina **3** (6,1 mmol), p-TSA (6,1 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina **4** (6,1 mmol) en NMP (5 ml) se calienta en un horno microondas a 210 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc (5 x 70 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra. La purificación por cromatografía sobre sílice (DCM : MeOH : NH<sub>4</sub>OH = 95 : 5 :

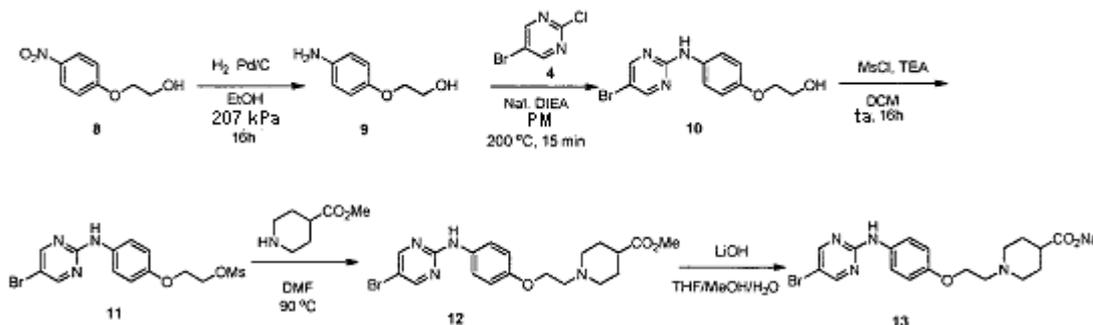
0,1) proporciona 5-bromo-pirimidin-2-il)-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amina **5**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (s, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 4,06 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,67 (c, J = 8,0 Hz, 4H), 1,09 (t, J = 8,0 Hz, 6H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 366,1.

5 Síntesis de 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7**



10 El bromo-4-(difluorometoxi)benzeno **6** (2,23 g, 10 mmol), acetato potásico (30,0 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11,0 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,5 mmol) se añaden a un matraz de Schlenk de 40 ml equipado con una barra de agitación. El matraz se evacúa y se rellena con nitrógeno varias veces. 1,4-Dioxano (10 ml) se añade mediante una jeringa. El matraz de Schlenk se cierra herméticamente y se calienta a 150 °C durante 20 min en un horno microondas. Después de completar la reacción, el disolvente se retira al vacío. El residuo se disuelve en DCM (200 ml) y se lava con agua. La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra para producir un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc : hexanos, gradiente de un 0 % a un 20 %) proporciona 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,48 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 1,27 (s, 12H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 271,1.

20 Síntesis de 1-(2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato sódico **13**



25 2-(4-Nitrofenoxi)etanol **8** (109 mmol) y  $\text{Pd}/\text{C}$  (al 10 % en peso) se suspenden en EtOH (50 ml) y se permite que absorban 207 kPa de hidrógeno en un agitador Parr. La mezcla se agita a ta durante 16 h. Después de la filtración y concentración, 2-(4-aminofenoxi)etanol **9** se obtiene en forma de un sólido de color rosa claro y se usa en la siguiente etapa sin purificación. MS (m/z) (M+1) $^+$ : 154,1.

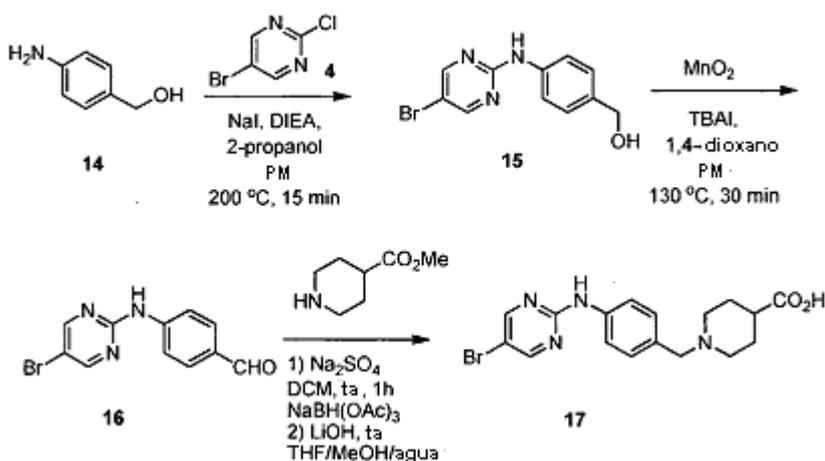
30 Una mezcla de 2-(4-aminofenoxi)etanol **9** (70 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina **4** (70 mmol), yoduro sódico (70 mmol), y diisopropiletilamina (140 mmol) se calienta a 200 °C durante 15 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se vierte en agua (300 ml). Después de la filtración, el sólido se lava con una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH = 1:1 (100 ml) y se seca al vacío durante 12 h para dar el producto **10** en forma de un sólido de color canela que se usa en la siguiente etapa sin purificación. MS (m/z) (M+1) $^+$ : 310,2, 312,2.

35 2-(4-(5-Bromopirimidin-2-ilamino)fenoxi)etanol **10** (26,6 mmol) se disuelve en DCM (50 ml) seguido de la adición de MsCl (32 mmol). El recipiente de reacción se enfría en un baño de hielo-agua y se añade trietilamina (53,3 mmol) lentamente. La mezcla se agita a ta durante 16 h. El disolvente se retira y el residuo se tritura con agua (300 ml). El sólido se filtra y se seca al vacío durante 12 h para dar Metanosulfonato de 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenoxi)etilo **11** en forma de un sólido de color blanquecino. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,71 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 388,0, 340,0.

45 El metanosulfonato de 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenoxi)etilo **11** (1,55 mmol) y isonipecotato de metilo (3,10 mmol) se disuelven en DMF (5 ml) y se agita a 90 °C durante 12 h. Después de completar la reacción, se añade  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (20 ml) y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separa y se concentra para dar 1-(2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato de metilo **12** en bruto. MS (m/z) (M+1) $^+$ : 435,1, 437,1.

El compuesto **12** en bruto se suspende en una solución de THF /MeOH/H<sub>2</sub>O (3:2:1, 10 ml) con LiOH ac. 6 N (9,3 mmol) y se agita a ta durante 2 h. El disolvente se retira al vacío para dar una solución acuosa. A la solución acuosa mencionada anteriormente, se añade NaOH 1 N (2,0 ml) y el precipitado se filtra y se seca para producir 1-(2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato sódico **13**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,67 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,60-1,81 (m, 3H), 1,42-1,58 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 421,1, 423,1.

#### Síntesis del ácido 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico **17**

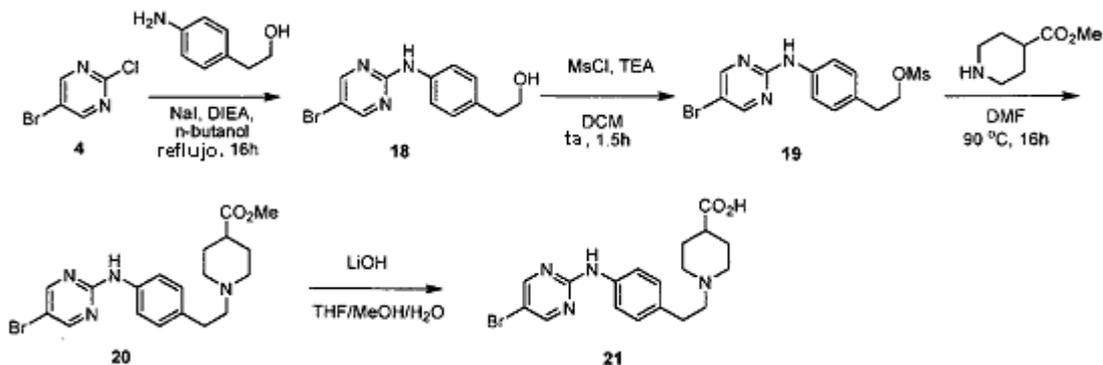


A una solución de alcohol de 4-aminobencilo **14** (8,12 mmol) y 5-bromo-2-cloropirimidina **4** (9,74 mmol) en 2-propanol (20 ml) se añade yoduro sódico (8,12 mmol) y diisopropiletilamina (16,2 mmol). La mezcla de reacción se calienta en el horno microondas a 200 °C durante 15 min. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con hexano : EtOAc = 7 : 3 proporciona [4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanol **15**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,07 (s a, 1H), 4,60 (s, 2H). MS (m/z) (M+L)<sup>+</sup>: 280,3, 282,3.

A una solución de [4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanol **15** (0,94 mmol) en dioxano (2 ml) se añade óxido de manganeso (IV) (4,7 mmol) y TBAI (0,06 mmol). La mezcla de reacción se calienta en un horno microondas a 130 °C durante 30 min. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano : EtOAc = 1 : 1 proporciona 4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-benzaldehído **16**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 278,0, 280,0.

Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)benzaldehído **16** (5,0 mmol), éster de metilo del ácido isonipecóico (10 mmol) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (exceso) en DCM : MeOH : DMSO (4 : 1 : 0,2 v/v, 26 ml) se agita a ta durante 1 h. A continuación se añade NaBH(OAc)<sub>3</sub> (15,0 mmol) y se agita durante 12 h. La mezcla de reacción se inactiva con HCl 1 N (1 ml). Después de la filtración, todos los disolventes se retiran al vacío. Al residuo se añade LiOH 6 N (2,5 ml) y THF : MeOH : agua (3 : 2 : 1,6 ml). La mezcla se agita durante 1 h y se inactiva con HCl 12 N (5 ml). Después de la concentración, se añade EtOH : MeCN (1 : 1 v/v, 100 ml). El sólido inorgánico se retira por filtración. El filtrado de color amarillo se concentra y se filtra para dar the HCl la sal del ácido 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico **17** en forma de un precipitado sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,10-3,40 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,67-2,06 (m, 5H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 391,1, 393,1.

#### Síntesis del ácido 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxílico **21**



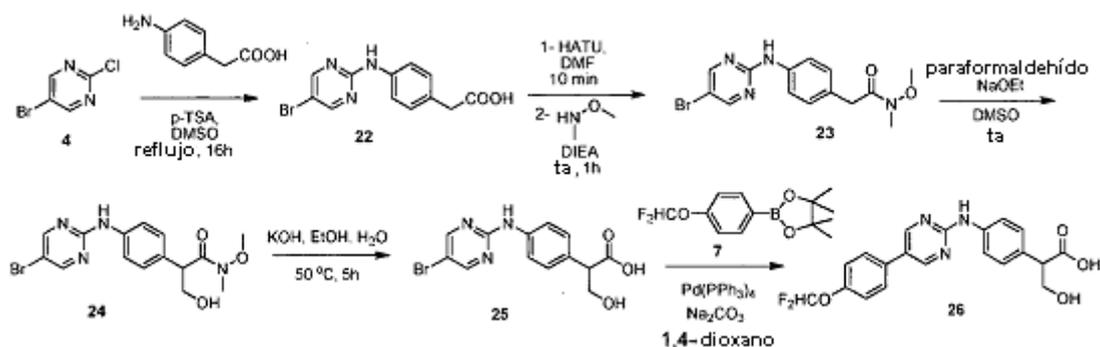
Una mezcla de 2-(4-aminofenil)etanol (0,72 mol), 5-bromo-2-cloropirimidina **4** (0,72 mmol), yoduro sódico (0,72 mmol), y diisopropiletilamina (1,45 mol) en *n*-butanol (400 ml) se calienta a reflujo durante 16 h. La reacción se enfría a ta y la mezcla se diluye con agua. El sólido de color amarillo claro que precipita se filtra para dar 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenil)etanol **18**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, *d6*-DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,65 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 294,1, 296,1.

A una solución de 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenil)etanol **18** (6,22 mmol) en DCM (30 ml) se añade trietilamina (9,33 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (7,47 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 1,5 h. La reacción se diluye con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se lava con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra para proporcionar metanosulfonato de 4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenetilo **19**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8,36 (s, 2H), 7,65 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 372,0, 374,0.

La mezcla de reacción de metanosulfonato de 4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenetilo **19** (1,55 mmol) e isonipecotato de metilo (3,10 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 90 °C durante 12 h. Después de completar la reacción, se añade Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 M, 20 ml) y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separa y se concentra para dar 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxilato de metilo en bruto **20**. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 419,1.

El 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxilato de metilo en bruto **20** se suspende en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3 : 2 : 1, 10 ml) y LiOH 6 N (9,3 mmol) y se agita a ta durante 2 h. Después de neutralización a pH 6 mediante la adición de HCl (1 N), el disolvente se retira al vacío para dar un sólido que se disuelve en THF (20 ml). A la suspensión mencionada anteriormente, se añade Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en exceso y se filtra. El filtrado se concentra para producir ácido 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxílico **21**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 9,87 (s, 1H), 9,39 (s a, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,48-3,28 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,88-3,03 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 405,1, 407,1.

#### Síntesis del ácido 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico **26**



El ácido 2-(4-aminofenil)acético (4,56 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina **4** (3,26 mmol) y p-TSA (0,842 mmol) se calientan a reflujo en 1,4-dioxano (10 ml) y DMSO (2 ml) durante 16 h. La mezcla se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc. La concentración de la fase orgánica proporciona Ácido 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenil)acético **22** en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 9,84 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 308,0, 310,0.

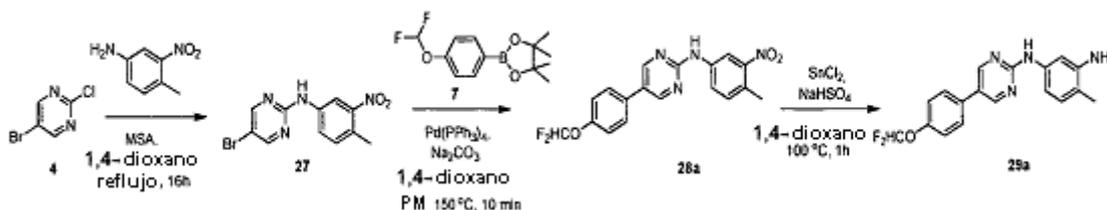
El ácido 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenil)acético **22** (5,0 mmol) y HATU (6,0 mmol) se disuelven en DMF seca (10 ml) y se agita durante 10 min. A continuación, N,O-dimetilhidroxilamina (7,5 mmol) y diisopropiletilamina (15,0 mmol) se añaden a la solución. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a ta. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se añade gota a gota en agua (100 ml). El precipitado se filtra y se seca para producir 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenil)-N-metoxi-N-metilacetamida **23**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,10 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 351,0, 353,0.

2-(4-(5-Bromopirimidin-2-ilamino)fenil)-N-metoxi-N-metilacetamida **23** (2,0 mmol), paraformaldehído (6,0 mmol) y etóxido sódico (12,0 mmol) se disuelven en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h. A continuación, se añade una solución de KOH (12,0 mmol) en H<sub>2</sub>O (5,0 ml) y EtOH (5,0 ml). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se lava con DCM (50 ml). La fase acuosa se acidifica a pH ~ 5 y se extrae con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se separa, se seca y se concentra para producir ácido 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico **25**, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 12,30 (s a, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,49-3,61 (m, 2H), 3,35 (s a, 1H). MS (m/z)

(M+1)<sup>+</sup>: 338,0, 340,0.

A una solución de ácido 2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico **25** (0,5 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (0,5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 mmol de una solución ac. 3,0 M) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,025 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 150 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con agua (10 ml). La fase acuosa se lava con DCM (2 x 50 ml) y se acidifica a pH 5 usando HCl acuoso (1 N). La mezcla resultante se extrae con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para producir un ácido 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico en bruto **26** que se usa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 9,65 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 402,1.

#### Síntesis de N1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)-4-metilbenceno-1,3-diamina **29a**

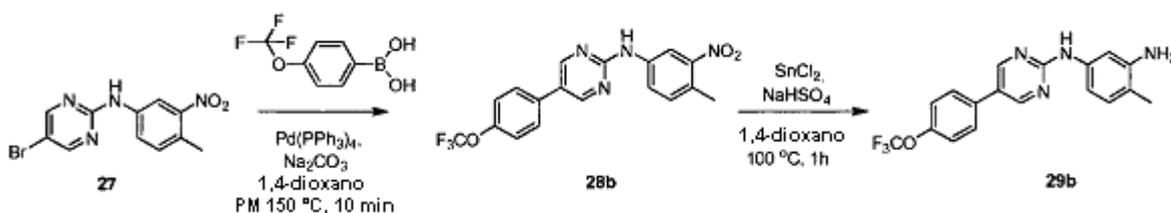


5-Bromo-2-cloropirimidina **4** (50 mmol), 4-metil-3-nitroanilina (60 mmol) y ácido metilsulfónico (15 mmol) se calientan a reflujo en 1,4-dioxano (100 ml) durante 16 h. La mezcla se vierte en agua, se filtra y se seca al vacío para dar 5-bromo-N-(4-metil-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina **27** en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 309,0, 311,0.

A una solución de 5-bromo-N-(4-metil-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina **27** (0,5 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (0,5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 mmol de una solución ac. 3,0 M) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,025 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta en el horno microondas a 150 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con agua (10 ml) y se extrae con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona 4-(difluorometoxi)fenil-N-(4-metil-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina **28a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 373,1.

Una suspensión de 5-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-metil-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina **28a** (1,5 mmol) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (4,5 mmol) en NaHSO<sub>4</sub> 1 N (50 ml) y 1,4-dioxano (50 ml) se calienta a 100 °C durante 1 h. El disolvente se retira al vacío y el residuo se disuelve en NaOH al 5 % y se extrae con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se lava con NaOH al 5 % (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml) y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para proporcionar N1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)-4-metilbenceno-1,3-diamina **29a** que se usa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (s a, 2H), 2,02 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 343,1.

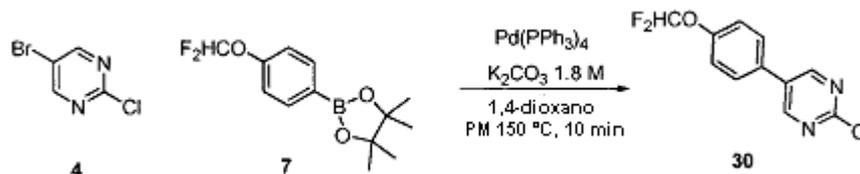
#### Síntesis de 4-metil-N1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina **29b**



A una solución de 5-bromo-N-(4-metil-3-nitrofenil)pirimidin-2-amina **27** (9,7 mmol) en 1,4-dioxano (29 ml) se añade ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (10,7 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29,2 mmol de una solución ac. 1,8 M) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,46 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona N-(4-metil-3-nitrofenil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-amina **28b**. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 390,1.

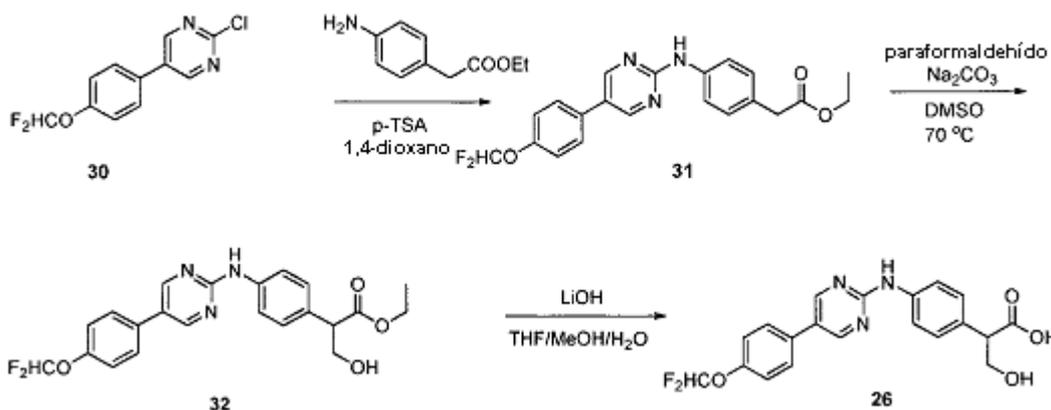
N-(4-metil-3-nitrofenil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-amina **28b** (7,53 mmol) y  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (33,2 mmol) se suspenden en HCl 6 N (40 ml). La mezcla se calienta a 100 °C durante 3 h. El recipiente de reacción se enfría en un baño de hielo-agua y se añade NaOH al 5 %. La fase orgánica se extrae con EtOAc (3 x 50 ml), se lava con salmuera (1 x 50 ml), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra para proporcionar 4-metil-N1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)benzeno-1,3-diamina **29b** que se usa sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (s a, 2H), 2,07 (s, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 361,1.

#### Síntesis de 2-cloro-5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidina **30**



A una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina **4** (7,7 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (8,9 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ac. 1,8 M (16,2 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,38 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 150 °C durante 10 min en microondas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice corto usando una mezcla de hexano : EtOAc = 3 : 1 proporciona 2-cloro-5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidina **30**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (s, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 6,52 (t, J = 72 Hz, 1H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 257,0.

#### Síntesis del ácido 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico **26**



Una mezcla de 2-(4-aminofenil)acetato de etilo (8 mmol), 2-cloro-5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidina **30** (4 mmol) y p-TSA (2 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla se vierte sobre HCl 1 N. El sólido se filtra, se lava con HCl 1 N y se seca para proporcionar 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetato de etilo **31** en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,49 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 4,09 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 400,1.

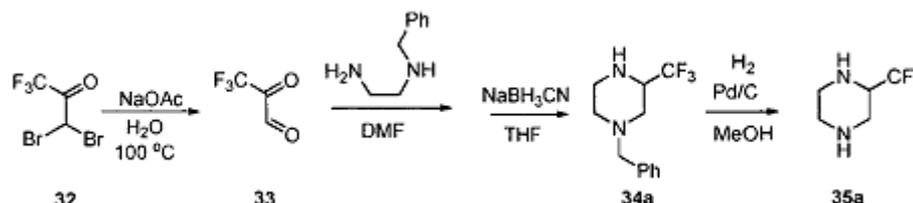
El 2-(4-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetato de etilo **31** (1 mmol) y paraformaldehído (5 mmol.) se disuelven en DMSO seco (0,2-0,5M) y se calienta a 70 °C en presencia de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mmol.) durante 2-6 h hasta que se consigue una conversión superior a un 50 % mediante control por LC/MS. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. Después de concentración, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo **32**. MS (m/z) (M+1) $^+$ : 432,1.

A una solución de 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo **32** (1 mmol) en THF : MeOH : agua (3 : 2 : 1 v/v) se añade LiOH 6 N (3 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h hasta que es completa por LC/MS y se diluye con agua. La fase acuosa se lava con DCM (2 x 30 ml) y se acidifica a pH = 5 usando HCl 1 N acuoso. La mezcla resultante se extrae con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra para producir un producto en bruto, que después de la cristalización en agua

proporciona ácido 2-(4-(5-(4-(di-fluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico, **26** en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 9,65 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 2H). MS (*m/z*) (*M*+1)<sup>+</sup>: 402,1.

La separación por HPLC quiral usando una columna de (R,R)-Welko-1 y hexano : etanol : metanol = 75 : 12,5 : 12,5 dietilamina al 0,1 % como gradiente proporciona los dos enantiómeros **26a** (primer pico eluido) y **26b** (segundo pico eluido). Al enantiómero **26a** se le asigna arbitrariamente la configuración R mientras que al enantiómero **26b** se le asigna arbitrariamente la configuración S.

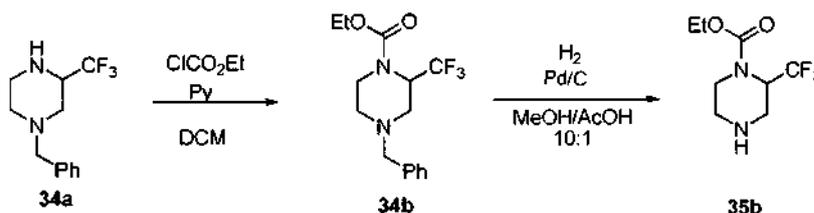
#### Síntesis de 2-(trifluorometil)piperazina 35a



Una mezcla de 3,3-dibromo-1,1,1-tri-trifluoropropan-2-ona **32** (38,4 mmol) y NaOAc (153,7 mmol) en H<sub>2</sub>O (50 ml) se calienta a 100 °C durante 12 h. La extracción a la mezcla acuosa con EtOAc (2 x 50 ml) y la concentración de la fase orgánica proporciona un aceite en bruto. Al residuo anterior se añade DMF (30 ml), y la solución se enfría a 0 °C. a continuación, se añade una solución de N1-benciletano-1,2-diamina (2,3 ml) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agita a ta durante 12 h. El disolvente se retira al vacío para proporcionar un residuo que se disuelve en THF (15 ml) y tampón de citrato (30 ml), seguido de la adición de NaBH<sub>3</sub>CN 1 M (25 ml). La mezcla se agita a ta durante 12 h. El disolvente orgánico se retira al vacío y el residuo resultante se basifica a pH = 8 mediante la adición de NaOH 1 N. La extracción de la solución acuosa con DCM (2 x 50 ml) y la concentración de la fase orgánica proporciona un aceite en bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando a hexano : EtOAc = 3 : 1 para proporcionar 1-bencil-3-(trifluorometil)piperazina **34a**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*2-DCM) δ 7,37-7,25 (m, 5H), 3,57 (d, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,87-3,00 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,74 (s, 1H). MS (*m/z*) (*M*+1)<sup>+</sup>: 245,1.

La 1-bencil-3-(trifluorometil)piperazina **34a** (4,1 mmol) se disuelve en MeOH (50 ml) seguido de la adición de AcOH (2,0 ml) y un 5 % en moles de Pd/C. El matraz se carga con un globo de hidrógeno y se agita durante 12 h. La mezcla se filtra sobre celite y el filtrado se concentra para proporcionar 2-(trifluorometil)piperazina **35a**, que se usa sin purificación adicional. MS (*m/z*) (*M*+1)<sup>+</sup>: 155,1.

#### Síntesis de 2-(Trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de etilo 35b

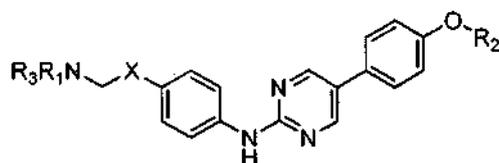


A una solución de 1-bencil-3-(trifluorometil)piperazina **34a** (1,0 mmol) y piridina (1,1 mmol) en DCM (5 ml), se añade cloroformiato de etilo (1,1 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluye con DCM (15 ml) y se lava con agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra para proporcionar 4-bencil-2-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de etilo **34b**, que se usa sin purificación. MS (*m/z*) (*M*+1)<sup>+</sup>: 317,1.

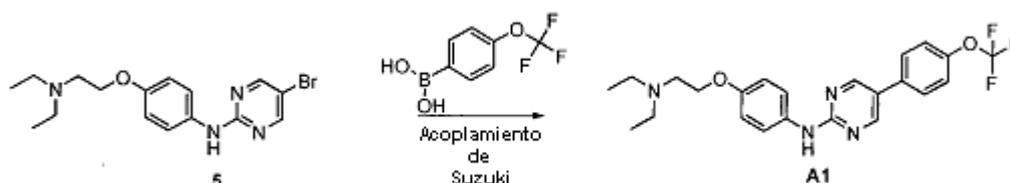
El 4-bencil-2-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de etilo **34b** (1,0 mmol) se disuelve en MeOH (10 ml) seguido de la adición de AcOH (1,0 ml) y un 5 % en moles de Pd/C. El matraz se carga con un globo de hidrógeno y se agita durante 12 h. La mezcla se filtra sobre celite y el filtrado se concentra para proporcionar 2-(trifluorometil)piperazina 1-carboxilato de etilo **35b**, que se usa sin purificación adicional. MS (*m/z*) (*M*+1)<sup>+</sup>: 227,1.

## Preparación de compuestos finales

## Compuestos de tipo A

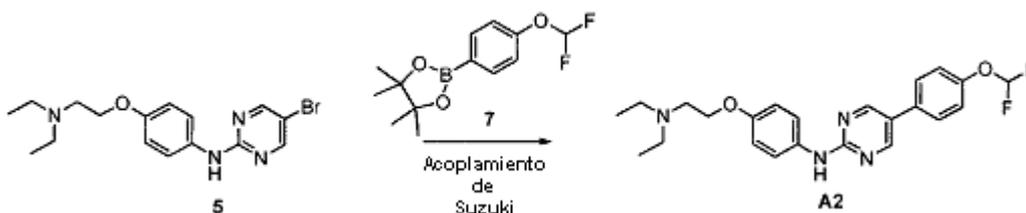


5

Ejemplo A1: N-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil) pirimidin-2-amina

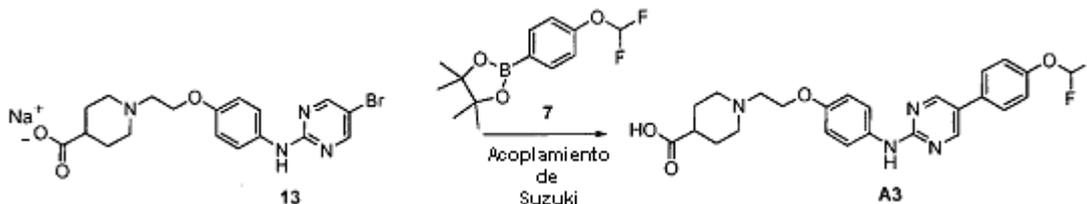
10 A una solución de (5-bromo-pirimidin-2-il)-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-amina **5** (0,5 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añade ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 M (1,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,025 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 150 °C durante 10 min. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona N-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-amina **A1**. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 447,2.

15

Ejemplo A2: N-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)-5-(4-(difluorometoxi)fenil) pirimidin-2-amina

20 A una solución de (5-bromo-pirimidin-2-il)-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil-amina **5** (0,5 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (0,5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 M (1,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,025 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 150 °C durante 10 min. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona N-(4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)-5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-amina **A2**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,68 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,2, 6H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 429,2.

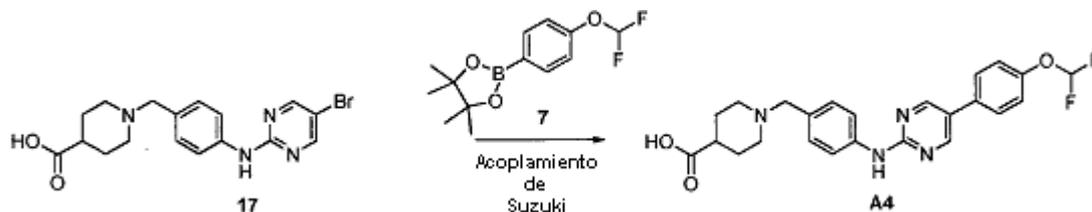
25

Ejemplo A3: ácido 1-(2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxílico

30

35 A una solución de 1-(2-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato sódico **13** (0,05 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (0,05 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 M (0,15 mol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,0025 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 150 °C durante 10 min. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona ácido 1-(2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxílico **A3**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,68 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,2, 6H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 485,2.

35

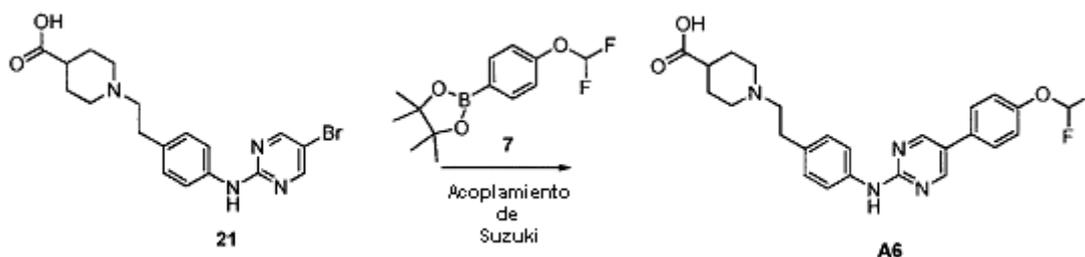
Ejemplo A4: ácido 1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico

5 A una solución de ácido 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico **17** (0,05 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (0,05 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 M (0,15 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,0025 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 150 °C durante 10 min. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona ácido 1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico **A4**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d4*-MeOH) δ 8,64 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 455,2.

Ejemplo A5: ácido 1-(4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico

15

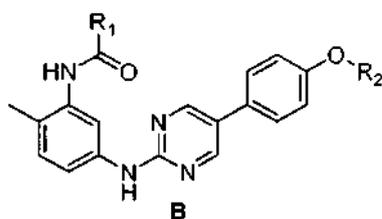
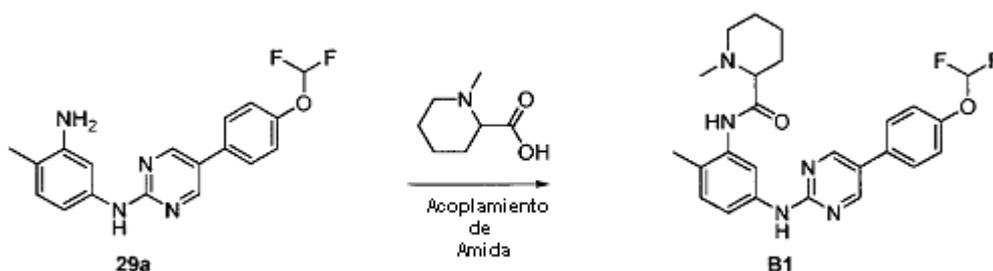
20 A una solución de ácido 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico **17** (0,05 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se añade ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,05 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 M (0,15 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,0025 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 150 °C durante 10 min. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona ácido 1-(4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico **A5**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,88 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,71 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 473,2.

Ejemplo A6: ácido 1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxílico

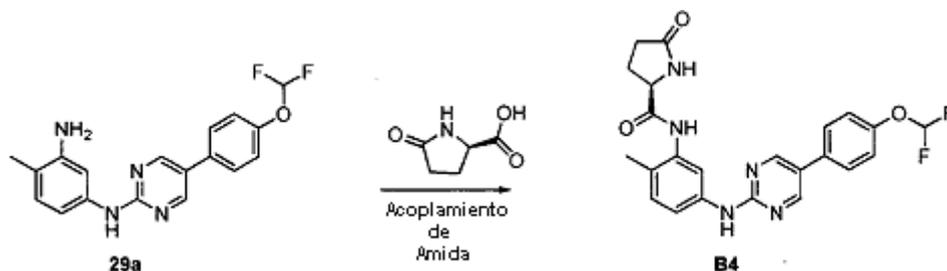
30 A una solución de ácido 1-(4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxílico **21** (0,05 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (0,05 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 M (0,15 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,0025 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta en un horno microondas a 150 °C durante 10 min. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona ácido 1-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxílico **A6**. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 469,2.

35

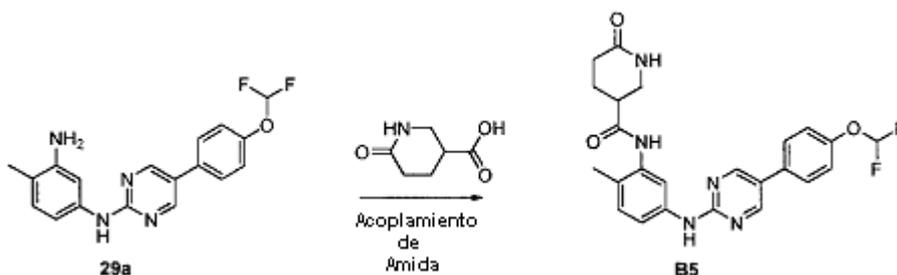
## Compuestos de tipo B

5 Ejemplo B1: N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-metilpiperidina-2-carboxamida

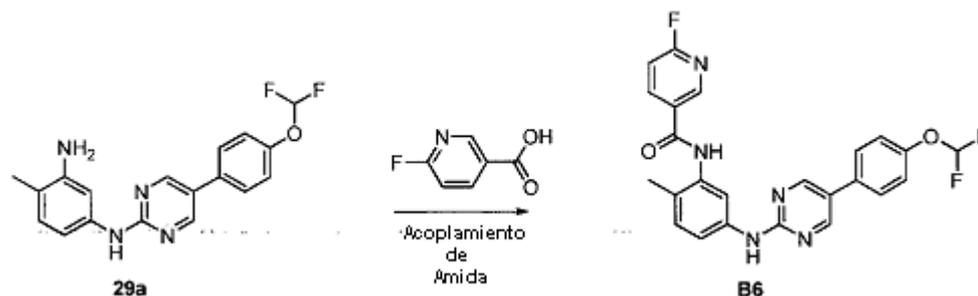
10 N1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)-4-metilbenceno-1,3-diamina **29a** (0,1 mmol), ácido 1-metilpiperidina-2-carboxílico (0,1 mmol) y HATU (0,15 mmol) se disuelven en DMF seca (0,5 ml) a ta. Se añade diisopropiletilamina (0,50 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a ta. La purificación por HPLC proporcionar compuesto diana **B1** en forma de una sal de TFA. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 468,2.

15 Ejemplo B4: (R)-N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

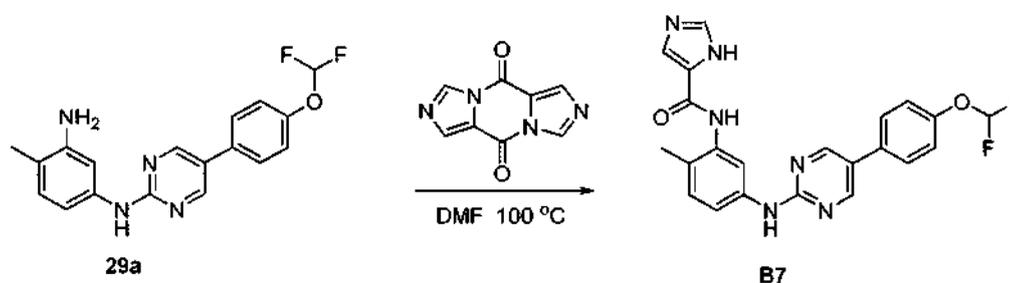
20 De forma similar a la preparación de **B1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 454,2.

25 Ejemplo B5: N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-6-oxopiperidina-3-carboxamida

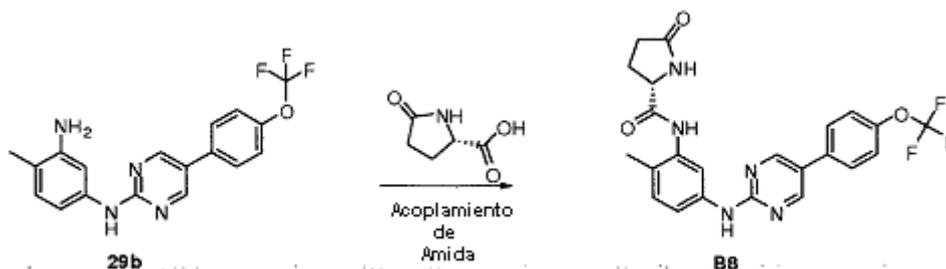
30 De forma similar a la preparación de **B1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,30 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,92 (m, 1H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 468,2.

**Ejemplo B6:** N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-6-fluoropiridina-3-carboxamida

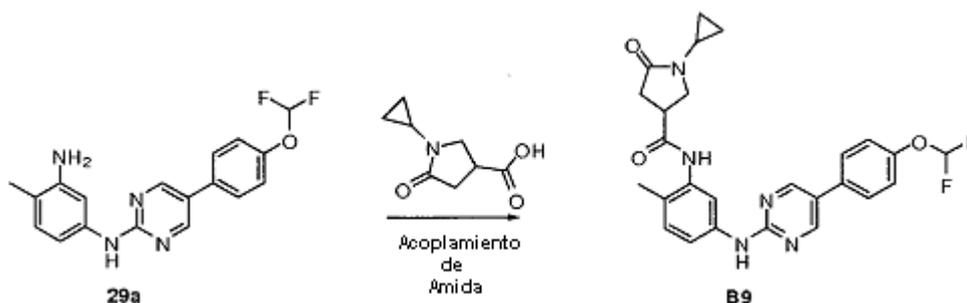
De forma similar a la preparación de **B1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 466,1.

**Ejemplo B7:** N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-imidazol-5-carboxamida

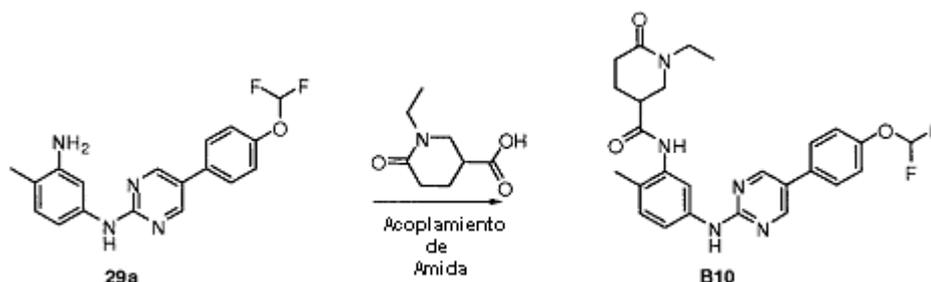
N1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)-4-metilbenceno-1,3-diamina **29a** (0,1 mmol) y 5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazina-5,10-diona (0,1 mmol) en DMF seca (0,5 ml) se calienta a 110 °C durante 24 h. La purificación por HPLC proporciona el compuesto diana **B7** en forma de una sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 9,80 (s, 2H), 8,81 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,28 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 437,2.

**Ejemplo B8:** (S)-N-(2-metil-5-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

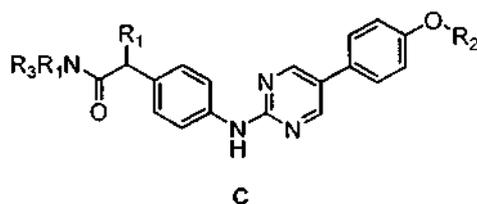
4-Metil-N1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina **29b** (0,1 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (0,1 mmol) y HATU (0,15 mmol) se disuelven en DMF seca (0,5 ml) a ta. Se añade diisopropiletilamina (0,50 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a ta. La purificación por HPLC proporciona el compuesto diana **B8** en forma de una sal de TFA. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 473,1.

Ejemplo B9: N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-ciclopropil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida

5 De forma similar a la preparación de **B1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d4*-MeOD) δ 8,84 (s, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,36 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,77 (m, 4H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 494,2.

10 Ejemplo B10: N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-etil-6-oxopiperidina-3-carboxamida

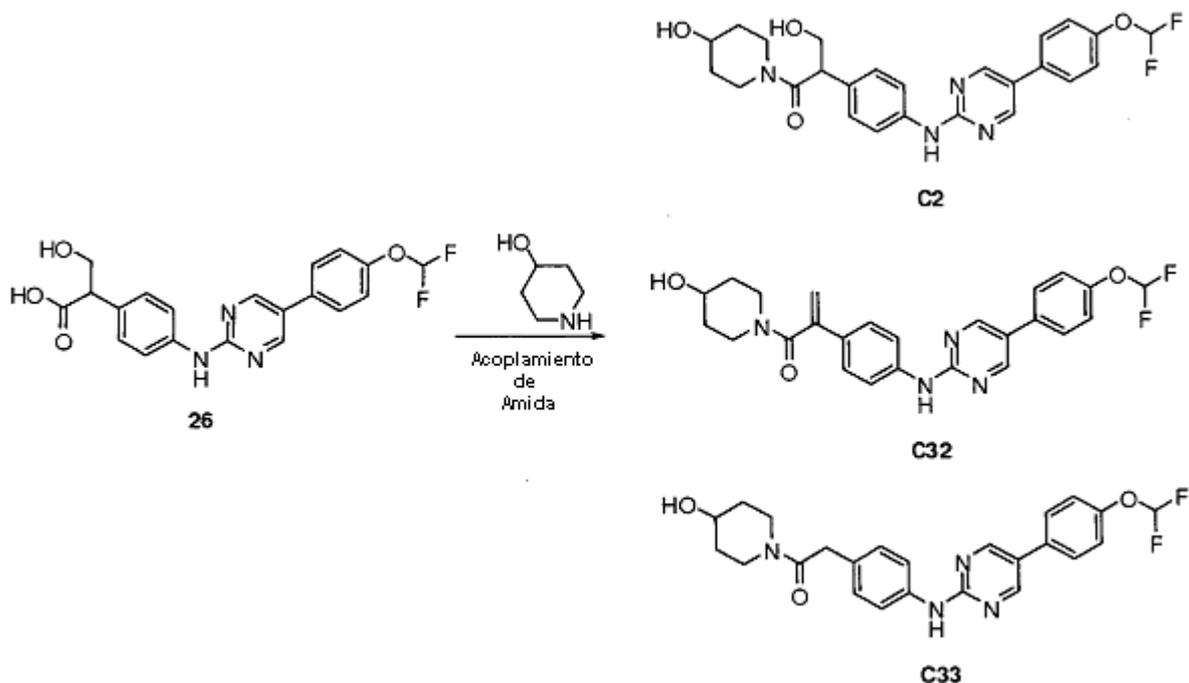
15 De forma similar a la preparación de **B1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,2-3,5 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,80-2,08 (m, 2H), 1,05 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 496,2.

20 Compuestos de tipo CEjemplo C1: 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N-(2-fluoroetil)-3-hidroxiopropanamida

25 El ácido 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico **26** (0,1 mmol), 2-fluoroetanamina (0,1 mmol) y HATU (0,15 mmol) se disuelven en DMF seca (0,5 ml) a ta. Se añade diisopropiletilamina (0,50 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a ta. La purificación por HPLC (gradiente de ACN de un 10-90 %) proporciona 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N-(2-fluoroetil)-3-hidroxiopropanamida **C1** en forma de una sal de TFA. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 447,2.

30

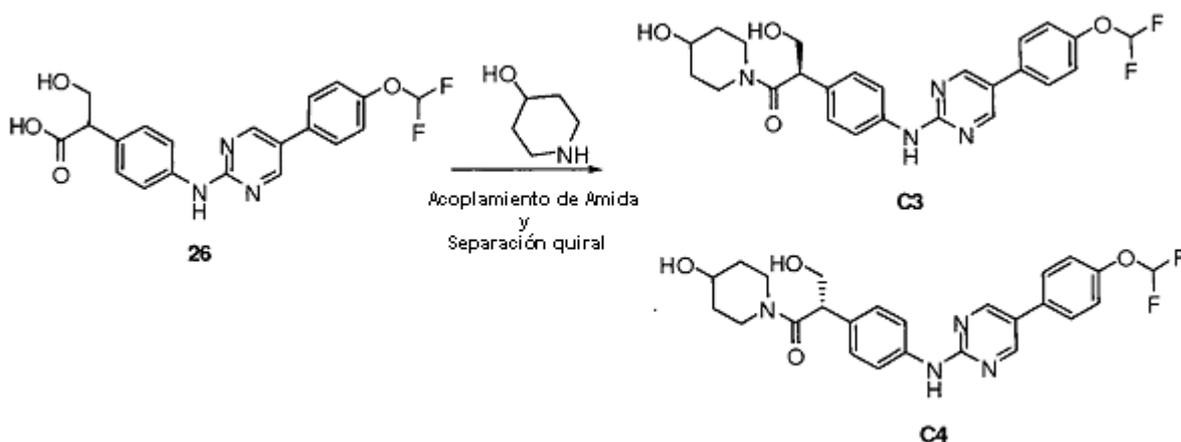
**Ejemplo C2:** 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



- 5 De forma similar a la preparación de **C1**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d4*-MeOH)  $\delta$  8,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 74,0 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,28 (m, 1H). MS (*m/z*) (*M*+1) $^+$ : 485,2.

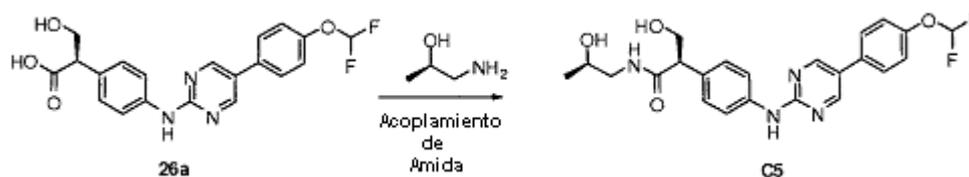
10 **Ejemplo C3:** (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona

**Ejemplo C4:** (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



- 15 De forma similar a la preparación de **C1**. La separación quiral en columna de (R,R)-WelkO-1 y hexano : isopropanol = 70 : 30 como gradiente proporciona los dos enantiómeros **C3** (primer pico eluido) y **C4** (segundo pico eluido). A **C3** se le asigna arbitrariamente la configuración R. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d4*-MeOH)  $\delta$  8,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 74,0 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,28 (m, 1H). MS (*m/z*) (*M*+1) $^+$ : 485,2.
- 20

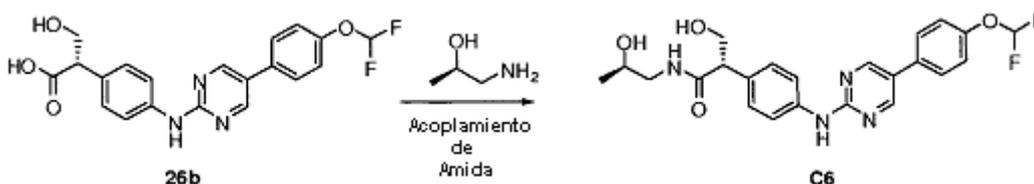
- Al compuesto **C4** se le asigna arbitrariamente la configuración S. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d4*-MeOH)  $\delta$  8,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 74,0 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,28 (m, 1H). MS (*m/z*) (*M*+1) $^+$ : 485,2.
- 25

Ejemplo C5: (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxiopropil)propanamida

5 El ácido 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico **26a** (0,1 mmol), (R)-1-aminopropan-2-ol (0,1 mmol) y HATU (0,12 mmol) se disuelven en DMF seca (0,5 ml) a ta. Se añade diisopropiletilamina (0,40 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a ta. La purificación por HPLC (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxiopropil)propanamida **C5** en forma de una sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 74,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,40 (quint., *J* = 8,0 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 459,2.

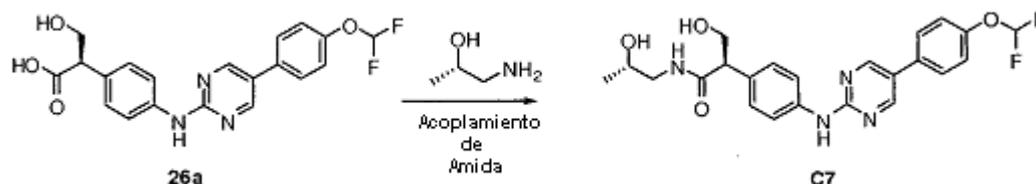
Ejemplo C6: (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxiopropil)propanamida

15



20 El ácido 2-(4-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxiopropanoico **26b** (0,1 mmol), (R)-1-aminopropan-2-ol (0,1 mmol) y HATU (0,12 mmol) se disuelven en DMF seca (0,5 ml) a ta. Se añade diisopropiletilamina (0,40 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a ta. La purificación por HPLC (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxiopropil)propanamida **C6** en forma de una sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 72,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 459,1.

25

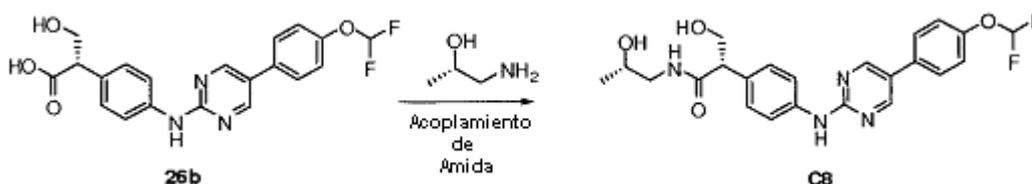
Ejemplo C7: (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxifenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxiopropil)propanamida

30

De forma similar a la preparación de **C5**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*4-MeOH) δ 8,69 (s, 2H), 7,67 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (t, *J* = 76,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,26 (dd *J* = 8,0, 12,0 hz, 1H), 3,10 (dd, *J* = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 1,09 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 459,1.

Ejemplo C8: (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxiopropil)propanamida

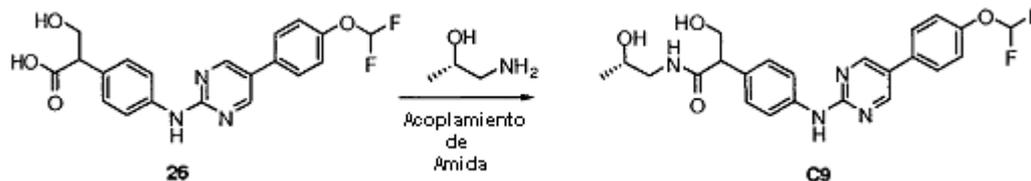
35



40 De forma similar a la preparación de **C6**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 76 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8 Hz,

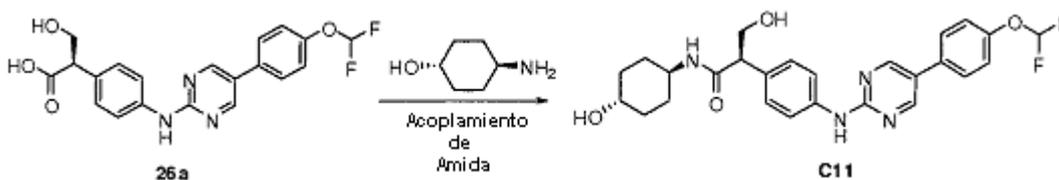
2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,02 (m, 6H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 459,1.

**Ejemplo C9:** 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxiopropil)propanamida



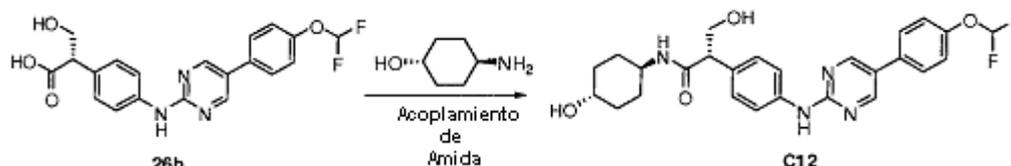
De forma similar a la preparación de **C1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 75 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92 (dt, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,5 (m, 5H), 2,07 (s, 1H), 0,96 (t, J = 5,7 Hz, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 459,1.

**Ejemplo C11:** (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)propanamida



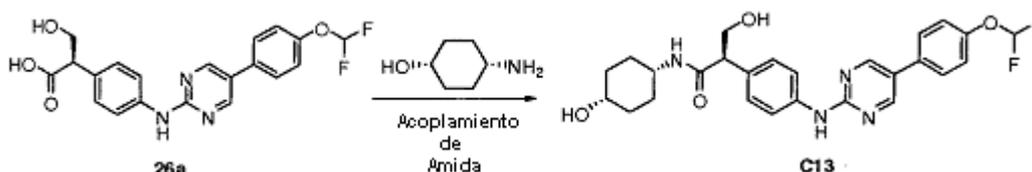
De forma similar a la preparación de **C5**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 76,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6 Hz, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 499,1.

**Ejemplo C12:** (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)propanamida



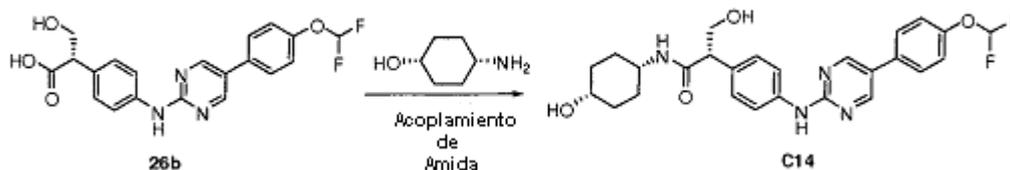
De forma similar a la preparación de **C6**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 79,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,19 (m, 5H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 499,2.

**Ejemplo C13:** (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)propanamida



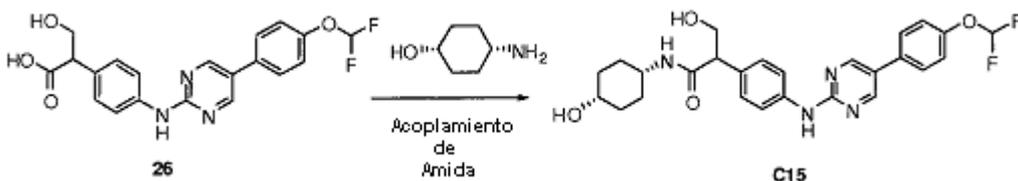
De forma similar a la preparación de **C5**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,30 (t, J = 76,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,73 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,65 (m a, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (m, 8H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 499,1.

Ejemplo **C14:** (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1s,4S)-4-hidroxiciclohexil)propanamida



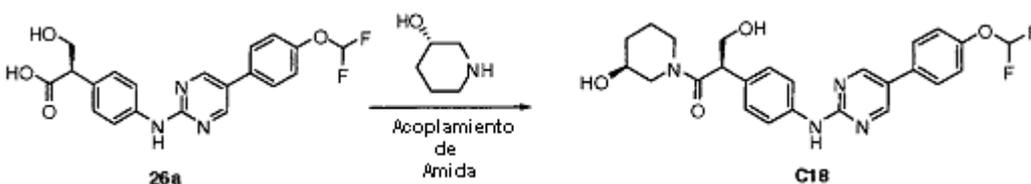
5 De forma similar a la preparación de **C6**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,72 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 79,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,46 (m, 5H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 499,2.

10 Ejemplo **C15:** 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)propanamida



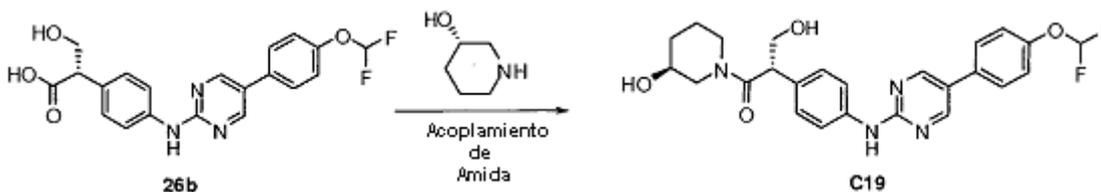
15 De forma similar a la preparación de **C1**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,72 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 74 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,51 (m, 3H), 1,46 (m, 9H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 499,4.

20 Ejemplo **C18:** (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



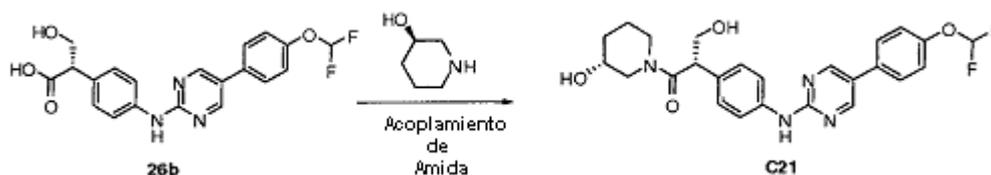
25 De forma similar a la preparación de **C5**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,75 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,28 (t, J = 70,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 4H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,41 (m, 2H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,1.

30 Ejemplo **C19:** (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



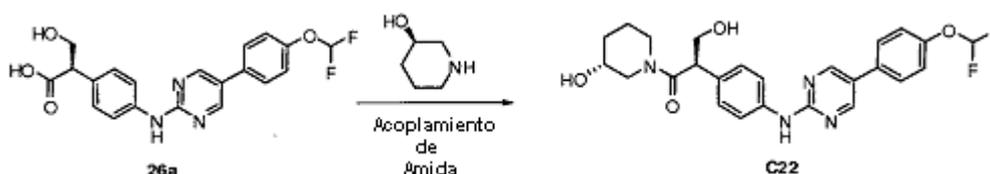
35 De forma similar a la preparación de **C6**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,28 (t, J = 67,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,55 (m, 6H), 2,53 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,37 (m, 2H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,1.

**Ejemplo C21:** (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



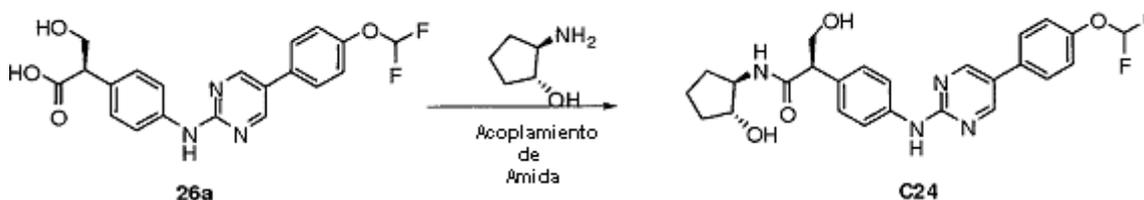
5 De forma similar a la preparación de **C6**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,77 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,77 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,28 (t,  $J = 68$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,55 (m, 6H), 2,53 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,37 (m, 2H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,1.

10 **Ejemplo C22:** (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



15 De forma similar a la preparación de **C5**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d4*-MeOH)  $\delta$  8,68 (s, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,22 (m, 4H), 6,79 (t,  $J = 72,0$  Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,64 (m, 1H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,1.

20 **Ejemplo C24:** (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)propanamida



25 De forma similar a la preparación de **C5**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,71 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,09 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,28 (t,  $J = 71,6$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,24 (m, 2H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,1.

30 **Ejemplo C27:** (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)propanamida



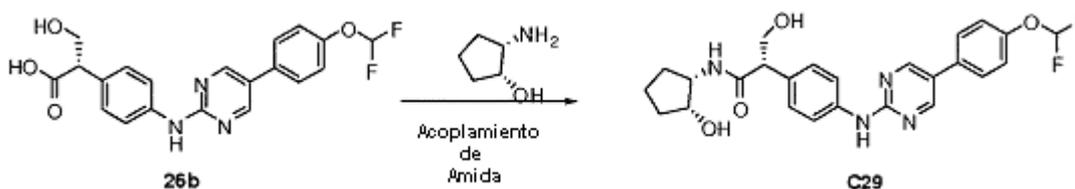
35 De forma similar a la preparación de **C6**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,72 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 7,89 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,29 (t,  $J = 74,4$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,38 (m, 2H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,1.

**Ejemplo C28:** (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)propanamida



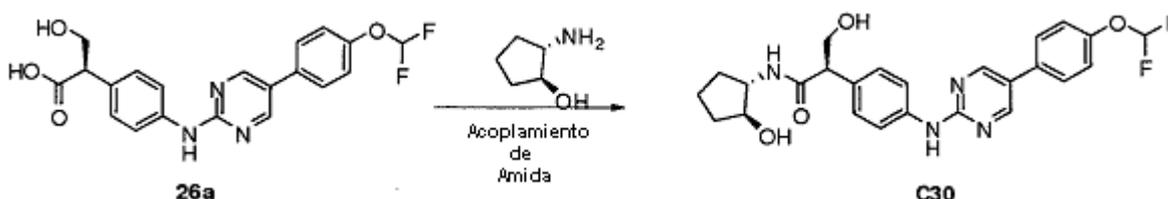
De forma similar a la preparación de **C6**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,72 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 7,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,19 (m, 1H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,2.

**Ejemplo C29:** (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)propanamida



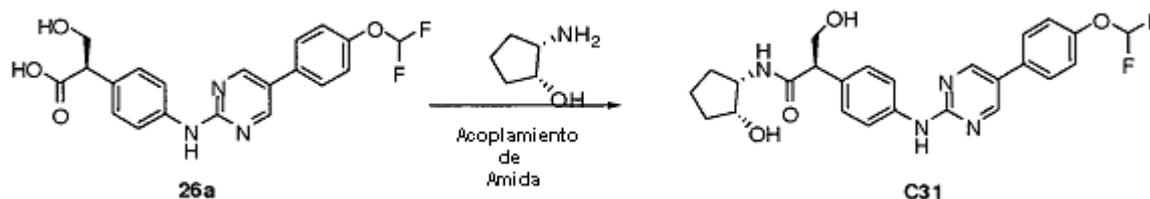
De forma similar a la preparación de **C6**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,72 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 7,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (m, 2H). MS (m/z) (M+1): 485,1.

**Ejemplo C30:** (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)propanamida



De forma similar a la preparación de **C5**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d4*-MeOH)  $\delta$  8,68 (s, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,22 (m, 4H), 6,77 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,44 (m, 2H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,1.

**Ejemplo C31:** (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)propanamida



De forma similar a la preparación de **C5**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, *d6*-DMSO)  $\delta$  9,71 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 65,6 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$ : 485,2.

Ejemplo C32: 2-(4-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

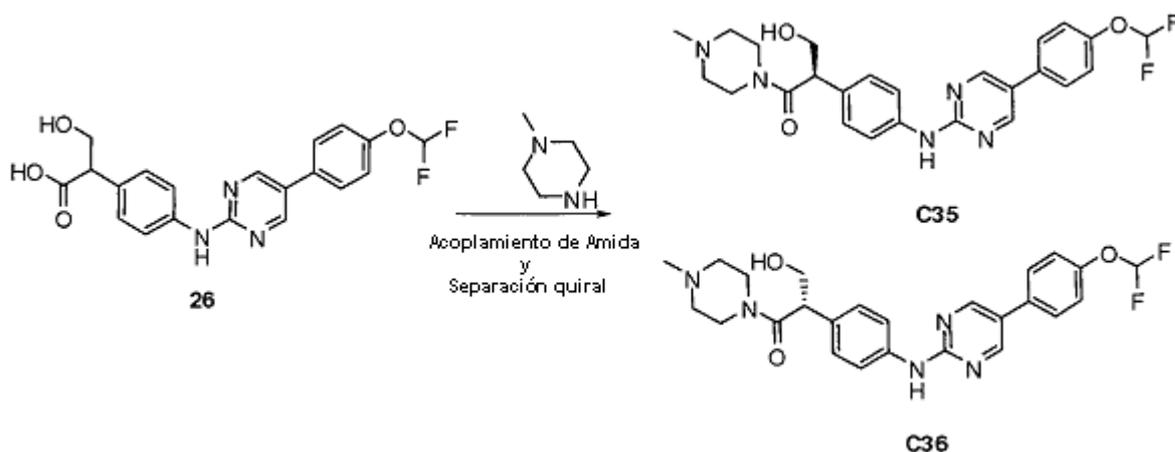
2-(4-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **C32** se obtiene como producto secundario menor durante la preparación del Ejemplo C2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,35 (m, 4H), 7,29 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,16 (m, 1H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 467,2.

Ejemplo C33: 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona

2-(4-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona **C33** se obtiene como producto secundario menor durante la preparación del Ejemplo C2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 71 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 6,2, 4,1 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 10,6, 8,6 Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,2 (m, 4H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 455,2.

Ejemplo C35: (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

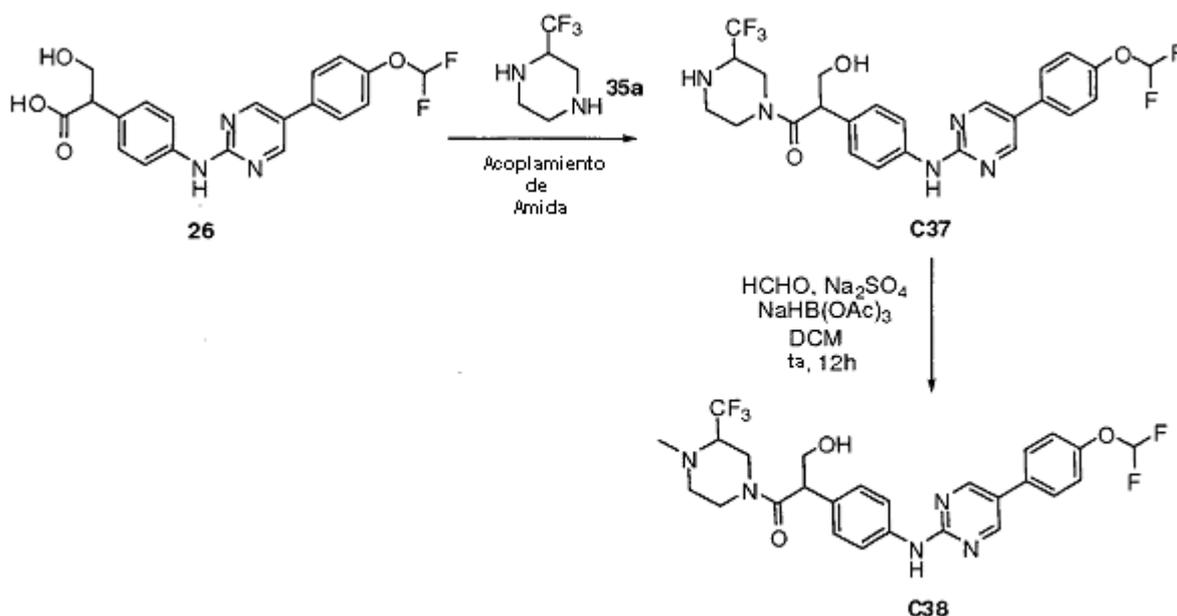
Ejemplo C36: (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona



De forma similar a la preparación de C1. La separación por HPLC quiral sobre columna (R,R)-WelKO-1 y hexano : isopropanol = 70 : 30 como gradiente proporciona los dos enantiómeros **C35** (primer pico eluido) y **C36** (segundo pico eluido). A **C35** se le asigna arbitrariamente la configuración R. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,80 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,1-7,5 (m, 5H), 4,09 (s, 1H), 3,96 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,7-2,9 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,07 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 484,2.

Al compuesto **C36** se le asigna arbitrariamente la configuración S. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,80 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,1-7,5 (m, 5H), 4,09 (s, 1H), 3,96 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,7-2,9 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,07 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 484,2.

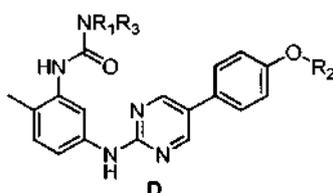
**Ejemplo C38:** 2-(4-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(3-(trifluorometil)-4-metilpiperazin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona



5 Una solución de la 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona **C37** (preparada tal como se ha descrito para **C1**, 0,05 mmol), HCHO (0,15 mmol, acuoso al 30 %) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (1,5 mmol) en DCM (2 ml) se agita a ta durante 30 min. A continuación se añade NaHB(OAc)<sub>3</sub> (0,3 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 12 h. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona 2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(3-(trifluorometil)-4-metilpiperazin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona **C38**. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 552,2.

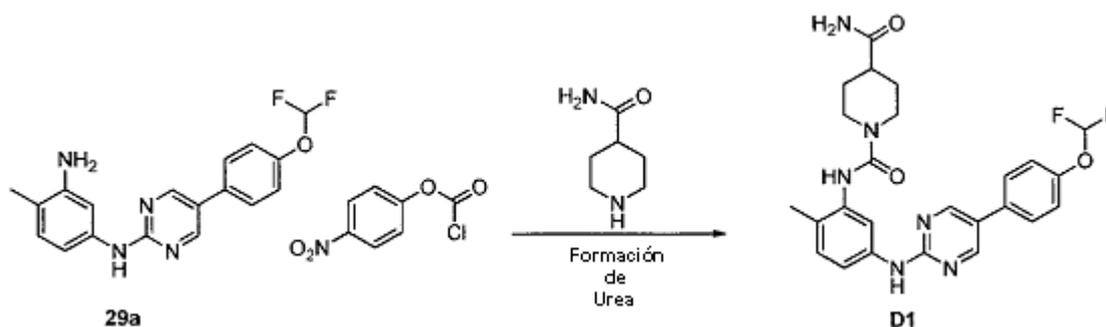
10

Compuestos de tipo D



15

**Ejemplo D1:** N1-(5-(5-(4-(difluorometoxifenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidina-1,4-dicarboxamida

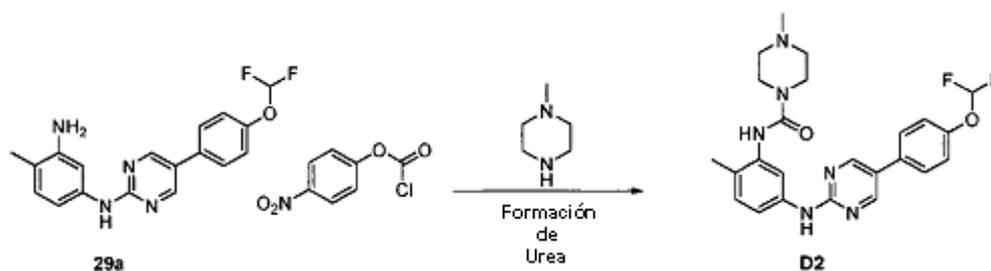


20

N1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)-4-metilbenceno-1,3-diamina **29a** (0,1 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,12 mmol) y piridina (0,24 mmol) en DCM seco (0,5 ml) se agitan a ta durante 10 min. a continuación, se añade piperidina-4-carboxamida (0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. La purificación por HPLC proporciona el compuesto diana **D1** en forma de la sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,68 (s, 1H), 8,81 (s,

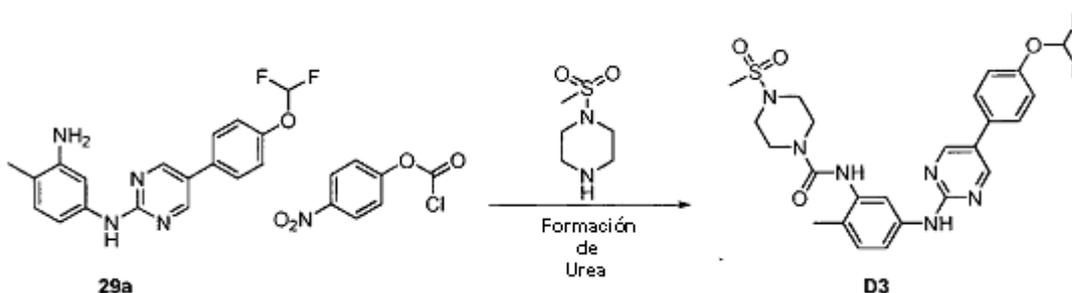
2H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,81 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,48 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 497,2.

5 Ejemplo D2: N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida



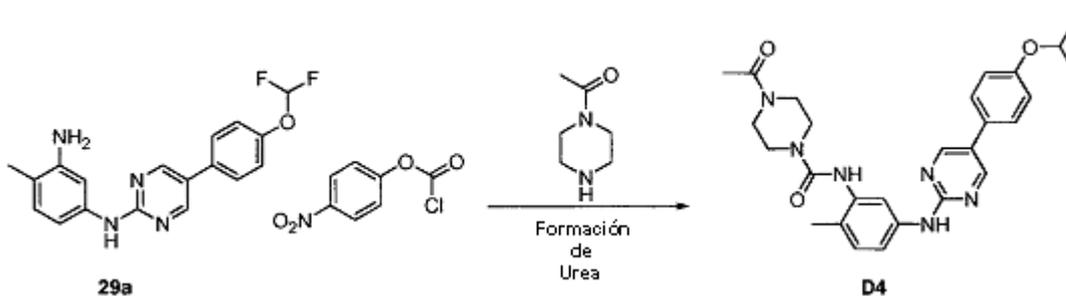
10 De forma similar a la preparación de **D1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,27 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,51 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 469,2.

15 Ejemplo D3: N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metanosulfonil-piperazina-1-carboxamida



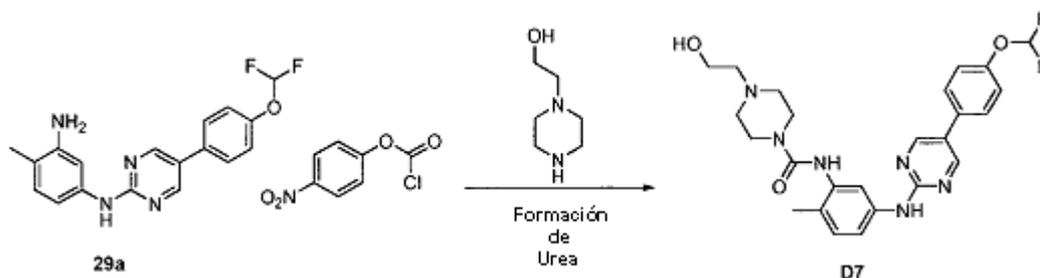
20 De forma similar a la preparación de **D1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 533,2.

25 Ejemplo D4: N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-acetilpiperazina-1-carboxamida



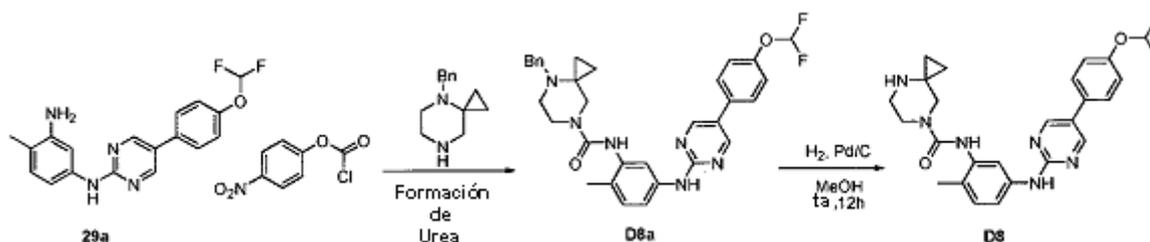
30 De forma similar a la preparación de **D1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,69 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 497,2.

**Ejemplo D7:** N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carboxamida



5 De forma similar a la preparación de **D1**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,72 (s, 1H), 8,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,2 (t,  $J = 50$  Hz, 1H), 7,1 (m, 2H), 3,8 (t,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 3,24 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 2,51 (m, 8H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) ( $M+1$ ) $^+$ : 499,2.

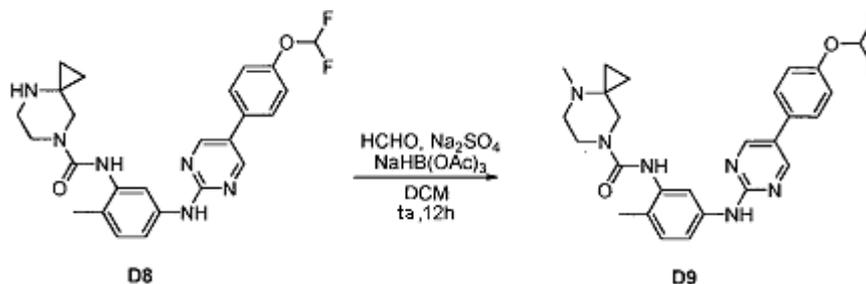
10 **Ejemplo D8:** N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida



15 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(fenilmetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida **D8a** (preparada tal como se ha descrito para **D1**; 0,2 mmol) se disuelve en 10 ml de MeOH seguido de la adición de un 5 % en moles de Pd/C (10 % en peso). El matraz se carga con un globo de hidrógeno durante 12 h de agitación. La mezcla se filtra sobre una capa de celite y el filtrado se concentra para proporcionar N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida **D8**, que se usa sin purificación adicional. MS (m/z) ( $M+1$ ) $^+$ : 523,1.

20

**Ejemplo D9:** N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida

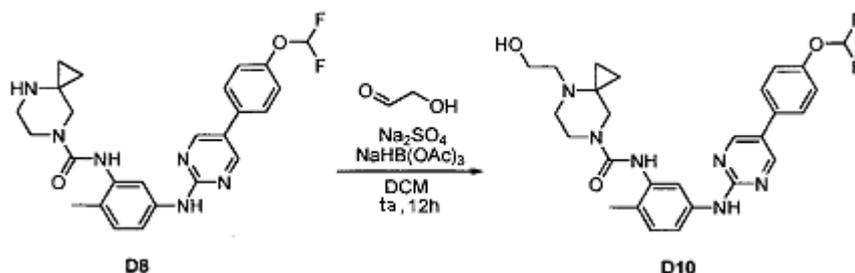


25 Una solución de N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida **D8** (0,05 mmol), HCHO (0,15 mmol, acuoso al 30 %) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (1,5 mmol) en DCM (2 ml) se agita a ta durante 30 min. a continuación, se añade NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,3 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 12 h. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida **D9**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,26 (t,  $J = 76,0$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 0,62 (m, 2H), 0,50 (m, 2H). MS (m/z) ( $M+1$ ) $^+$ : 537,1.

30

35

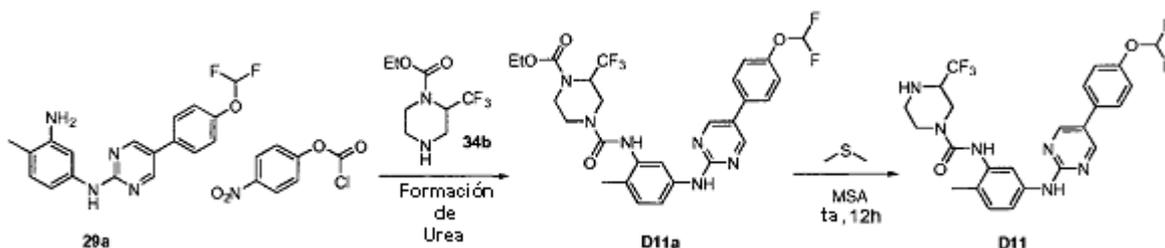
**Ejemplo D10:** N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi-etil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida



Una solución de N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida **D8** (0,05 mmol), 2-hidroxiacetaldehído (0,6 mmol) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro (1,5 mmol) en DCM (2 ml) se agita a ta durante 30 min. A continuación, se añade  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,3 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 12 h. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi-etil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida **D10**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 8,79,

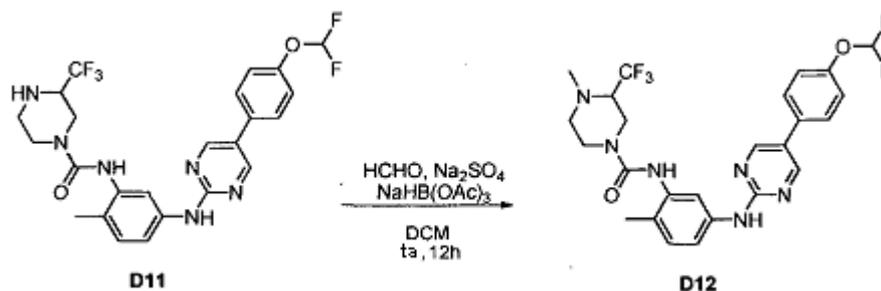
(s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,26 (t,  $J = 76,0$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 0,50-0,62 (m, 4H). MS (m/z) ( $M+1$ ) $^+$ : 525,2.

**Ejemplo D11:** N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida



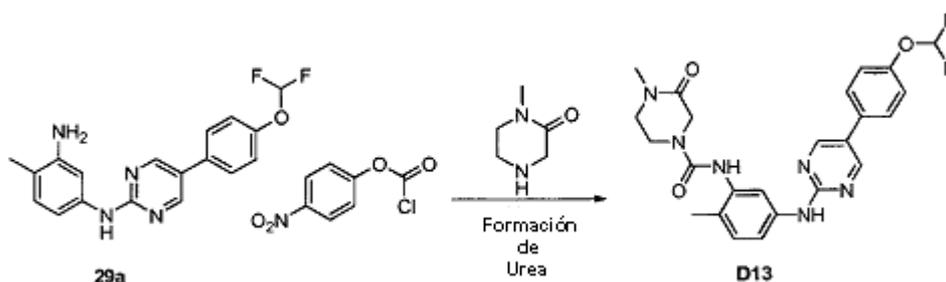
N1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)-4-metilbenceno-1,3-diamina **29a** (0,4 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,48 mmol) y piridina (0,8 mmol) en DCM seco (2 ml) se agitan a ta durante 10 min. A continuación, se añade 2-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de etilo **34b** (0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla se diluye con 20 ml de DCM y se lava con agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra al vacío para proporcionar un residuo **D11a**. A este residuo se añade sulfuro de dimetilo (1,2 mmol) y ácido metanosulfónico (1,0 ml) y la mezcla resultante se agita a ta durante 12 h. La purificación por HPLC (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona **D11** en forma de una sal de TFA. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9,73 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,28 (t,  $J = 74,0$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,0 (s, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) ( $M+1$ ) $^+$ : 523,2.

**Ejemplo D12:** N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida



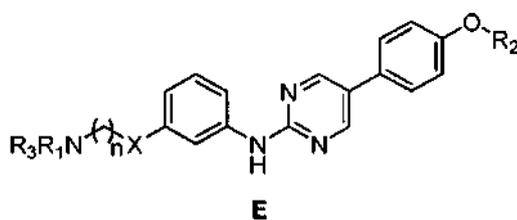
Una solución de N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida **D11** (0,05 mmol), HCHO (0,15 mmol, acuoso al 30 %) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (1,5 mmol) en DCM (2 ml) se agita a ta durante 30 min. A continuación, se añade NaHB(OAc)<sub>3</sub> (0,3 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 12 h. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN de un 10-70 %) proporciona N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida **D12** en forma de una sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,69 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,47 (s, 1H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 537,2.

10 Ejemplo D13: N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-3-oxopiperazina-1-carboxamida

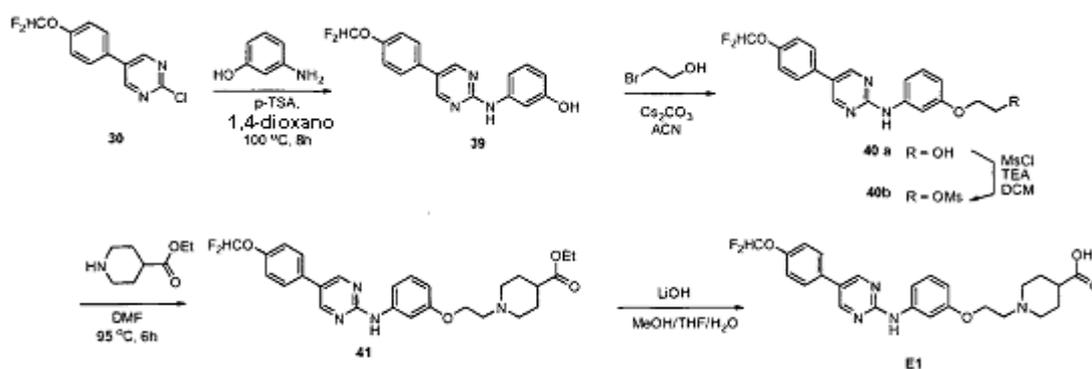


15 De forma similar a la preparación de **D1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,51 (m, 4H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 483,2.

Compuestos de tipo E



20 Ejemplo E1: ácido 1-(2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxílico



25 A una mezcla de 2-cloro-5-(4-(difluorometoxi)fenil)piridinilo **30** (3,2 mmol) y 3-aminofenol (6,42 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añade p-TSA(5,4 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 12 h. Después de este tiempo, la reacción se diluye con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M y se extrae con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. La purificación por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> corto usando a DCM : EtOAc = 7 : 3 como eluyente proporciona (3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenol **39**. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 330,1.

Una solución de 3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenol **39** (1,2 mmol), 2-bromoetanol (1,4 mmol) y carbonato de cesio (1,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calienta a 85 °C durante 12 h y a continuación se calienta a ta. La reacción se evapora a sequedad y a continuación se vuelve a disolver en DCM. La mezcla orgánica se lava

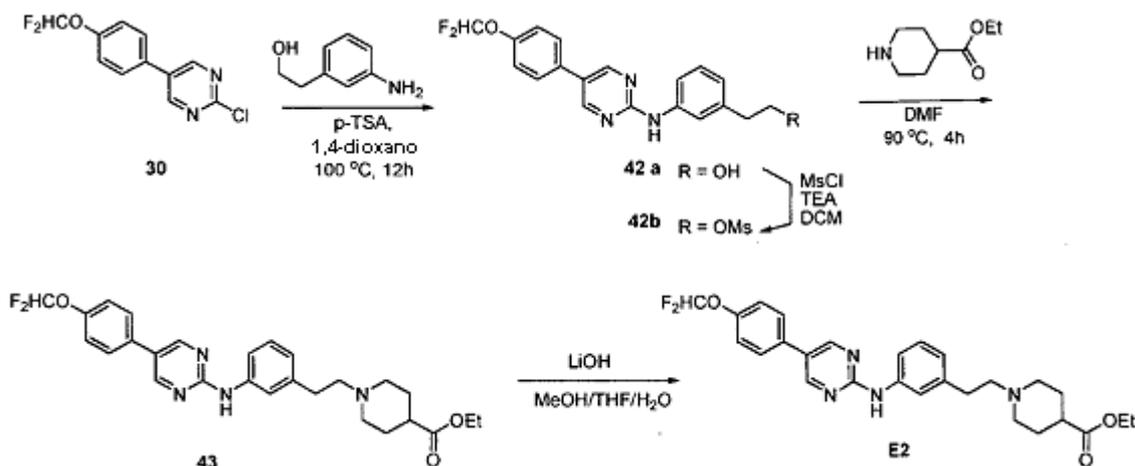
con agua y salmuera después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con hexano : EtOAc = 1 : 1 como eluyente proporciona 2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etanol **40a** en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 373,8.

5 A una solución de 2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etanol **40** (0,4 mmol) en DCM (15 ml) se añade trietil amina (0,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 12 h y a continuación se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce a sequedad. El metanosulfonato de 2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etilo resultante en bruto **40b** en formar un sólido de color canela se usa sin purificación adicional.

15 El metanosulfonato de 2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etilo **40b** (0,4 mmol), piperidina-4-carboxilato de etilo (0,9 mmol) se disuelven en DMF (3 ml) y se calienta a 95 °C durante 6 h y a continuación se calienta a ta. La mezcla de reacción se reparte con EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se reduce a sequedad. El producto en bruto se tritura con MeOH y se filtra para producir 1-(2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato de etilo **41** en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 513,2.

20 Al 1-(2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato de etilo **41** (78 umol) se añade THF (3 ml), MeOH (2 ml) e hidróxido de litio 3 M (0,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 6 h hasta que se detecta que es completa por LCMS. Posteriormente, los disolventes orgánicos se evaporan y la mezcla de reacción se diluye con agua (5 ml) y se neutraliza con HCl 3 M (0,5 mmol). El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca al aire para producir ácido 1-(2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)etil)piperidina-4-carboxílico **E1** en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s a, 1H), 7,34 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d a, J = 8,0 Hz, 1H) 4,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,57 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 484,2.

30 Ejemplo E2: ácido 1-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenetil) piperidina-4-carboxílico



35 Una solución de 2-(3-aminofenil)etanol (1,8 mmol), 2-cloro-5-(4-difluorometoxifenil)-pirimidina **30** (1,8 mmol) y p-TSA (1,8 mmol) en dioxano (10 ml) se calienta a 100 °C durante 12 h y a continuación se calienta a ta. LA mezcla de reacción se añade lentamente a agua (100 ml) con agitación. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al aire. El precipitado en bruto de 2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)etanol **42a** se usa sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 357,9.

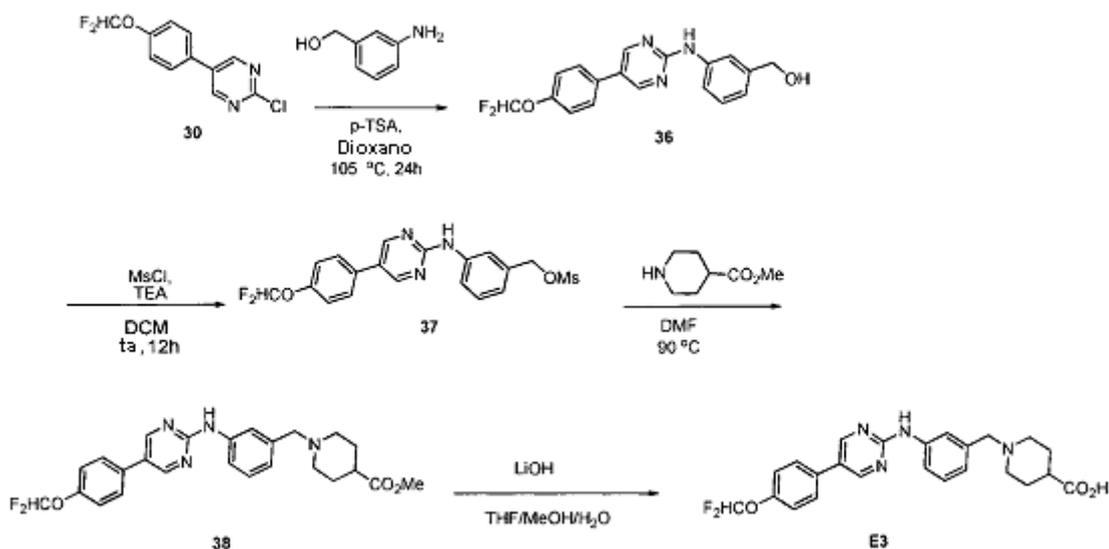
40 A una solución de 2-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)etanol **42a** (0,7 mmol) en DCM (20 ml) se añade trietil amina (0,8 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 12 h y a continuación se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se reduce a sequedad. El metanosulfonato de 3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenetilo resultante **42b** en forma de un sólido de color canela en bruto, se usa sin purificación adicional.

45 El metanosulfonato de 3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenetilo **42b** (0,7 mmol) y piperidina-4-carboxilato de etilo (1,7 mol) se disuelven en DMF (6 ml) y se calienta a 95 °C durante 6 h y a continuación se calienta a ta. La mezcla de reacción se reparte con EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce a sequedad. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con hexano : EtOAc = 1 : 1 a EtOAc al 100 % como eluyente para producir 1-(3-(5-(4-

(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxilato de etilo **43** en forma de un sólido cristalino transparente. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 497,2.

Al 1-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenetil)piperidina-4-carboxilato de etilo **43** (0,3 mmol) se añade THF (3 ml), MeOH (2 ml) e hidróxido de litio 3,0 M (1,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 6 h hasta que es completa tal como se detecta por LCMS. Posteriormente, los disolventes orgánicos se evaporan y la mezcla de reacción se diluye con agua (10 ml) y a continuación se neutraliza con HCl 3 M (1,8 mmol). El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca al aire para producir **E2** en forma de un sólido de color blanco, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,31 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,58 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 468,2.

Ejemplo E3: ácido 1-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil) piperidina-4-carboxílico

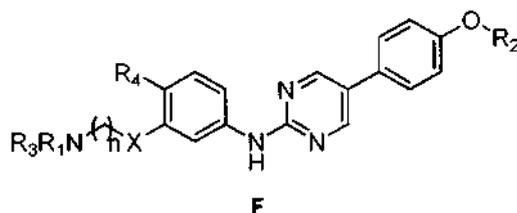
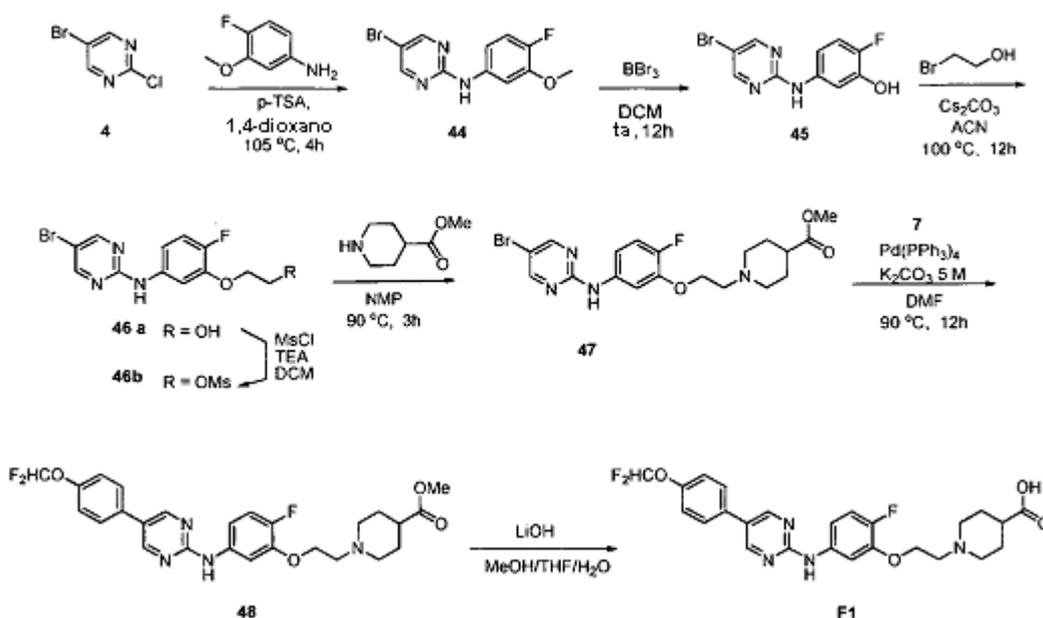


A una mezcla de 2-cloro-5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidina **30** (0,40 mmol) y (3-aminofenil)metanol (0,40 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añade p-TSA (0,4 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 105 °C durante 2 días. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (30 ml) y se extrae con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice corto usando un hexano : EtOAc = 1 : 2 proporciona (3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanol **36**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d4-MeOH) δ 8,56 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 3H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,49 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup> 344,1.

A una solución de (3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanol **36** (6,22 mmol) en DCM (30 ml) se añade trietilamina (9,33 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (7,47 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 1.5 h. La reacción se diluye con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se lava con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MSO<sub>4</sub> y se concentra para proporcionar metanosulfonato de 3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encilo **37**. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup> 422,1.

A una solución de metanosulfonato de 3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encilo **37** (0,050 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se añade piperidina-4-carboxilato de metilo (0,10 mmol) y la solución se calienta a 100 °C durante 8 h. Después de completar la reacción, la mezcla se diluye con THF : MeOH : H<sub>2</sub>O (3 : 2 : 1,5 ml). A la mezcla de reacción se añade LiOH 6 N (0,30 mmol). La reacción se agita a ta durante 1 h. La purificación por LC/MS preparativa proporciona ácido 1-(3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil) piperidina-4-carboxílico **E3**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d4-MeOH) δ 8,64 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 455,2.

## Compuestos de tipo F

5 Ejemplo F1: ácido 1-(2-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etil)piperidina-4-carboxílico

10 A una mezcla de 5-bromo- 2-cloropirimidina **4** (1,1 mmol) y 4-fluoro-3-metoxianilina (1,1 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano se añade p-TSA (1,0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 105 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con una solución de Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2 M y se extrae con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN a un 20-70 %) proporciona 5-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)pirimidin-2-amina **44** en forma de un sólido de color marrón. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 299,1.

15 A una solución de 5-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)pirimidin-2-amina **44** (0,25 mmol) en 3 ml de DCM anhidro a 0 °C se añade BBr<sub>3</sub> (1,27 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a ta durante 12 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se diluye con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M y se extrae con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para proporcionar 5-(5-bromopirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenol **45** en forma de un sólido de color parduzco que se usa sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 286,2.

25 Una solución de 5-(5-bromopirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenol **45** (0,25 mmol), 2-bromoetanol (0,28 mmol) y carbonato de cesio (0,36 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calienta a 100 °C durante 12 h. La reacción se evapora a sequedad y a continuación se vuelve a disolver en DCM. La mezcla orgánica se lava con agua y salmuera después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce a sequedad para producir 2-(5-(5-bromopirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etanol **46a** en forma de un sólido de color pardo que se usa sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 329,2.

30 A una solución de 2-(5-(5-bromopirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etanol **46a** (0,24 mmol) en DCM (15 ml) se añade trietilamina (0,24 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,24 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 12 h y a continuación se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce a sequedad. El sólido de color castaño resultante de metanosulfonato de 2-(5-(5-bromopirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etilo **46b** se usa sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 407,1.

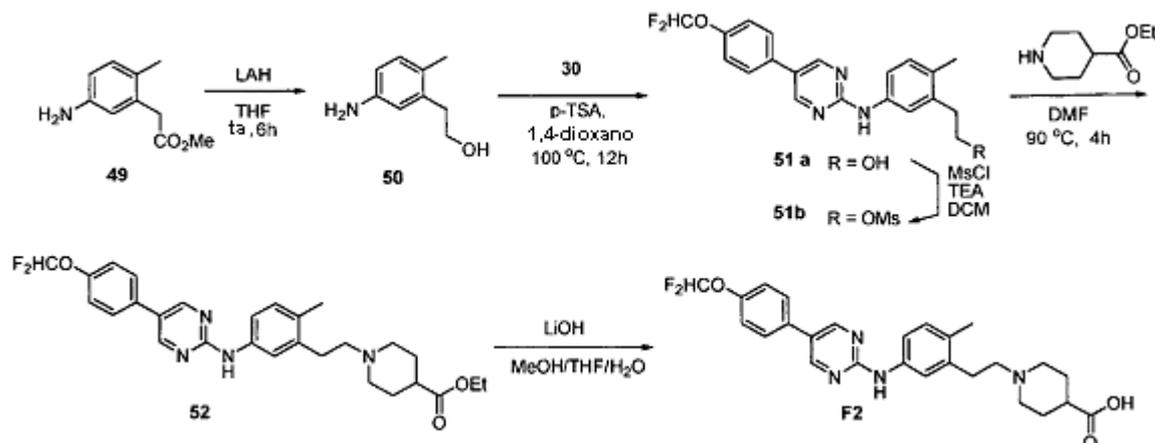
35 El metanosulfonato de 2-(5-(5-bromopirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etilo **46b** (0,24 mmol) y piperidina-4-carboxilato de metilo (0,48 mmol) se disuelven en NMP (2 ml) y se calienta a 90 °C durante 3 h. La mezcla de

reacción se enfría a ta y se diluye con agua y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra a sequedad. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> corto usando DCM : hexano = 9 : 1 como eluyente para producir 1-(2-(5-(5-bromopirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato de metilo **47** en forma de un sólido de color marrón claro. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 454,1.

A una solución de 1-(2-(5-(5-bromopirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato de metilo **47** (0,24 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (0,28 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1,8 M (0,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,017 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfría a ta, se diluyó con agua (10 ml) y se extrae con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN a un 20-70 %) proporciona 1-(2-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato de metilo **48** en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 517,1.

Al 1-(2-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorofenoxi)etil)piperidina-4-carboxilato de metilo **48** (0,072 mmol) se añade THF (1 ml), MeOH (0,8 ml) e hidróxido de litio 6 M (0,42 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 6 h hasta que es completa por LCMS. Los disolventes orgánicos se evaporan y la mezcla de reacción se diluye con agua y se neutraliza con HCl 6 M (0,42 mmol). El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca al aire para producir **F1** en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 9,88 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,29 (t, J = 69,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,58 (m, 6H), 3,14 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,77 (m, 1H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 503,2.

**Ejemplo F2:** ácido 1-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenetil)piperidina-4-carboxílico



A una solución de éster de metilo del ácido (5-amino-2-metil-fenil)-acético **49** (1,4 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C se añade solución de THF en hidruro de litio y aluminio 1 M (1,4 mmol). La reacción se agita a ta durante 6 h y posteriormente se inactiva con agua enfriada con hielo y se reparte con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce a sequedad para producir 2-(5-amino-2-metilfenil)etanol **50** en formar un sólido cristalino de color canela, que se usa sin purificación adicional.

Una solución de 2-cloro-5-(4-difluorometoxi-fenil)-pirimidina **30** (1,3 mmol), 2-(5-Amino-2-metil-fenil)-etanol **50** (1,3 mmol) y p-TSA (0,24 g, 1,3 mmol) en dioxano (10 ml) se calienta a 100 °C durante 12 h y a continuación se calienta a ta. La mezcla de reacción se añade lentamente a agua (100 ml) con agitación. El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al aire. El precipitado en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con hexanos : EtOAc = 1:1 como eluyente para producir 2-{5-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-fenil}-etanol **51a** en forma de un sólido. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 372,3.

A una solución de 2-{5-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-fenil}-etanol **51a** (0,8 mmol) en DCM (25 ml) se añade trietil amina (1,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,9 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 12 h y a continuación se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce a sequedad. El metanosulfonato de 5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenetilo resultante **51b** en forma de un aceite de color ámbar claro se usa sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 450,1.

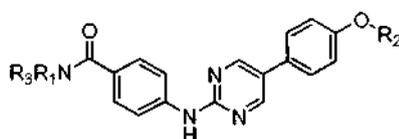
El metanosulfonato de 5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenetilo **51b** (0,9 mmol), piperidina-4-carboxilato de etilo (2,2 mmol) se disuelven en DMF (10 ml) y se calienta a 90 °C durante 4 h y a continuación se calienta a ta. La mezcla de reacción se reparte con EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se

seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce a sequedad. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con hexano : EtOAc = 1 : 1 a EtOAc al 100 % como eluyente para producir 1-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenetil)piperidina-4-carboxilato de etilo **52** en forma de un aceite viscoso transparente. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 511,2.

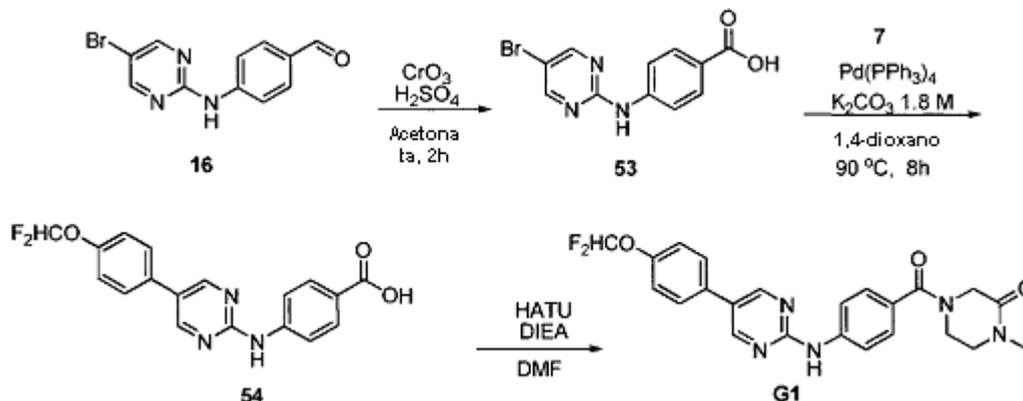
Al 1-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenetil)piperidina-4-carboxilato de etilo **52** (0,6 mmol) se añade THF (3 ml), MeOH (2 ml) e hidróxido de litio 3 M (7,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 6 h hasta que es completa tal como se detecta por LCMS. Posteriormente, los disolventes orgánicos se evaporan y la mezcla de reacción se diluye con agua (10 ml) y a continuación se neutraliza con HCl 3 M (7,3 mmol). El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca al aire. El precipitado en bruto se purifica por LCMS preparativa para producir ácido 1-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenetil)piperidina-4-carboxílico **F2** en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H

(400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,69 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, pH), 7,60 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 483,2.

#### Compuestos del tipo G



#### Ejemplo G1: 4-(4-(5-(4-(Difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzol)-1-metilpiperazin-2-ona

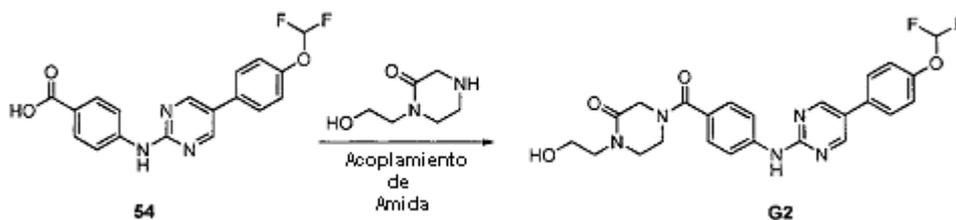


A una solución de 4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)benzaldehído **16** (1,26 mmol) en acetona (5 ml) se añade reactivo de Jones (3,0 mmol de una solución 4 M) en porciones hasta que la conversión es completa tal como se detecta por LCMS. Se añade isopropanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h, a continuación el disolvente se retira al vacío. El resto de color verde se vuelve a disolver en agua y se reparte con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se reduce a sequedad para proporcionar ácido 4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)benzoico **53** en forma de un sólido de color amarillo que se usa sin purificación adicional. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 295,1.

Al ácido 4-(5-bromopirimidin-2-ilamino)benzoico **53** (0,25 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añade 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **7** (0,28 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1,8 M (0,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,017 mmol). La reacción se evacúa y se rellena con nitrógeno dos veces y a continuación se calienta a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (10 ml) y se neutraliza con HCl 2 M y se extrae con DCM (3 x 20 ml). La purificación por HPLC preparativa (gradiente de ACN a un 20-70 %) proporciona ácido 4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoico **54** en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 358,2.

El ácido 4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoico **54** (0,022 mmol), HATU (0,027 mmol) y 1-metilpiperazin-2-ona (0,022 mmol) se disuelven en DMF seca (0,5 ml) a ta. Se añade diisopropiletilamina (0,06 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a ta. La purificación por HPLC proporciona 4-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-1-metilpiperazin-2-ona **G1** en forma de una sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,1 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 51,2 Hz, 1H), 4,1 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,55 (m, 4H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>:

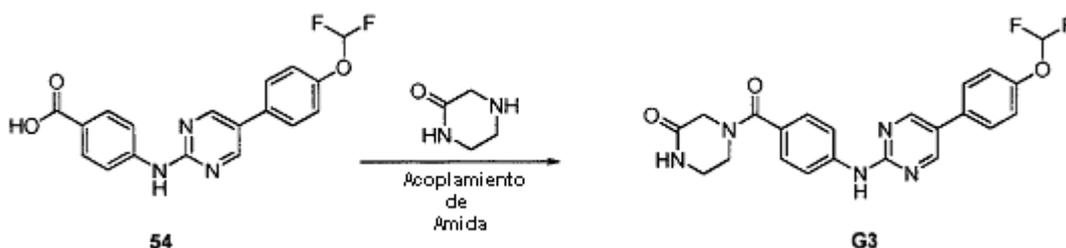
454,2.

**Ejemplo G2:** 4-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoil)-1-(2-hidroxi-etil)piperazin-2-ona

5

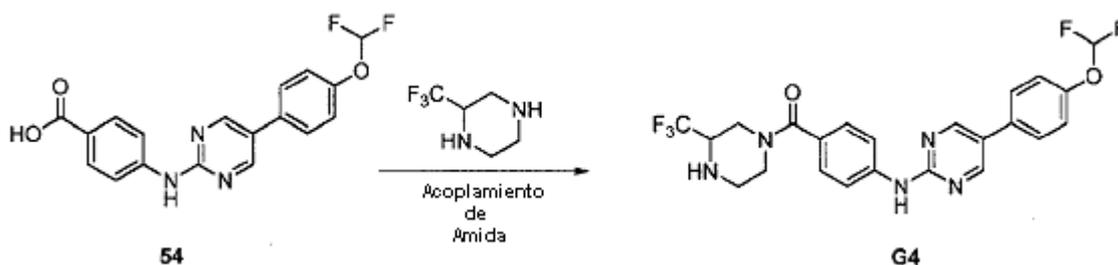
De forma similar a la preparación de **G1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 10,1 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,2 (t, J = 50,2 Hz, 1H), 4,1 (s, 2H), 2,55 (m, 6H), 2,51 (m, 4H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 484,1.

10

**Ejemplo G3:** 4-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)benzoil) piperazin-2-ona

De forma similar a la preparación de **G1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,14 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,28 (m, 4H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 440,2.

20

**Ejemplo G4:** (4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)metanona

De forma similar a la preparación de **G1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 76,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,01 (s a, 4H), 3,30 (s a, 2H), 3,28 (s a, 2H). MS (m/z) (M+1)<sup>+</sup>: 494,2.

25

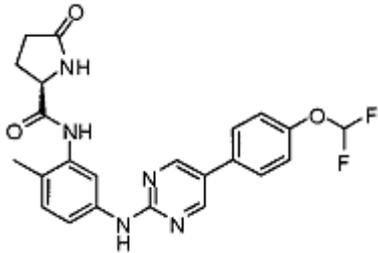
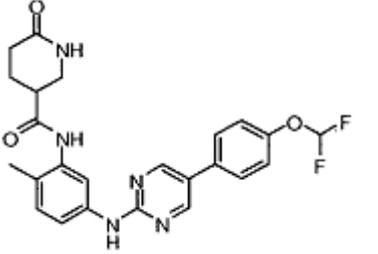
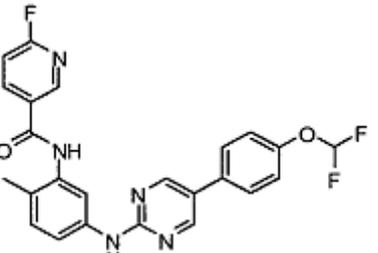
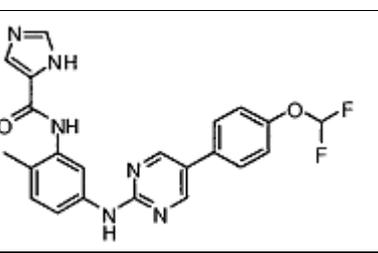
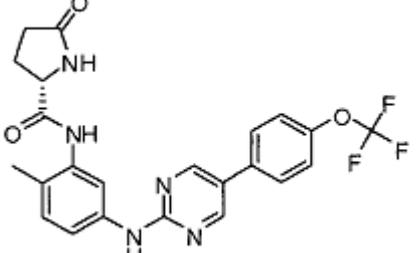
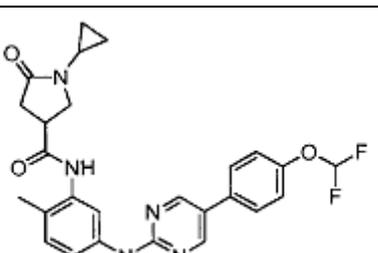
La Tabla 1 describe compuestos representativos, preparados siguiendo los procedimientos tal como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de la Tabla 1 tienen una actividad < 1 μM en el ensayo de c-kit Mo7e y/o en el ensayo de PDGFR TG-HA-VSMC.

30

Tabla 1

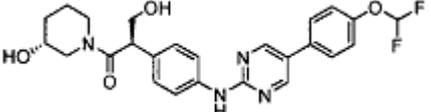
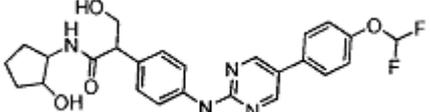
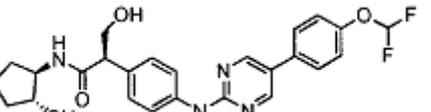
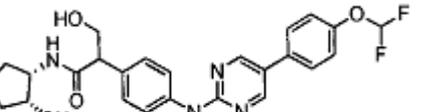
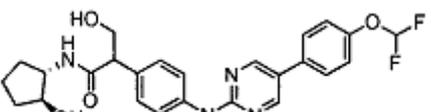
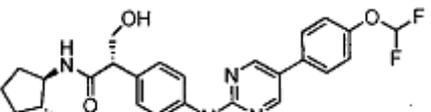
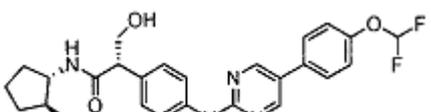
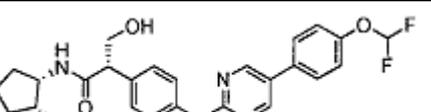
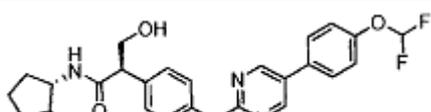
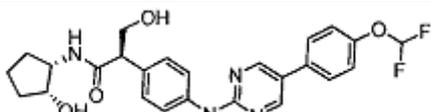
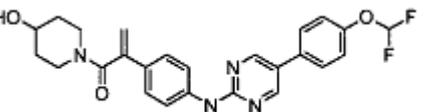
Nº de Ejemplo	Estructura	MS [M+1] <sup>+</sup>
A1		447,2

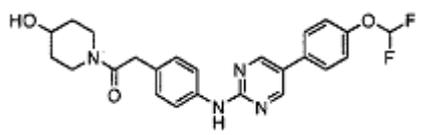
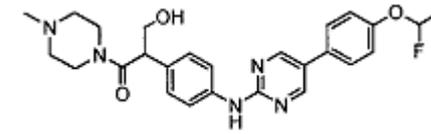
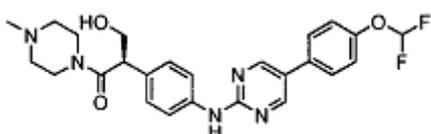
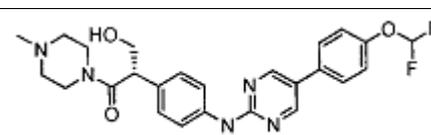
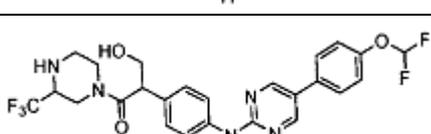
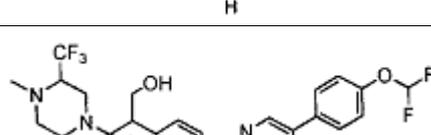
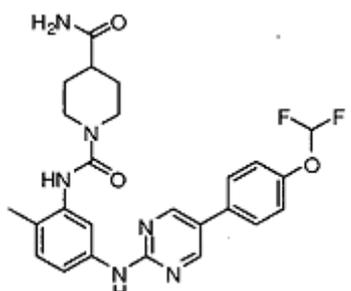
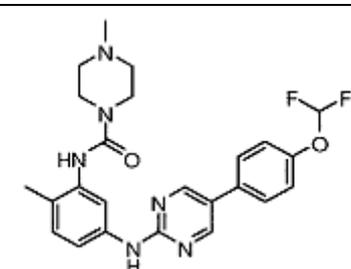


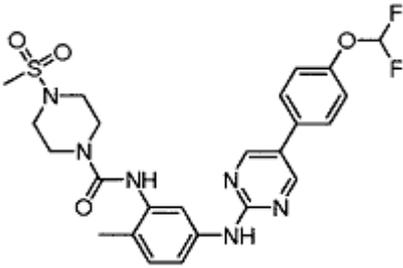
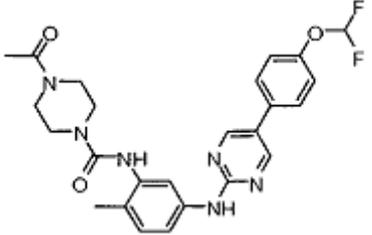
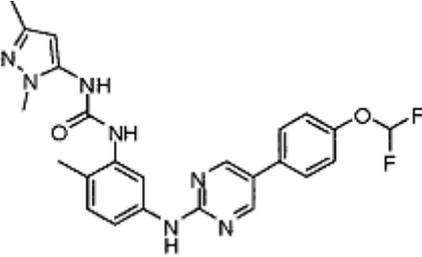
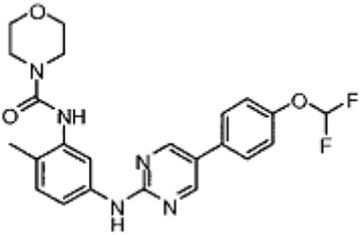
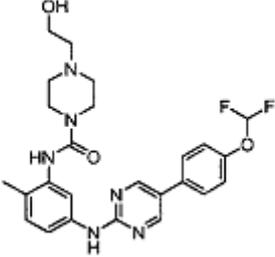
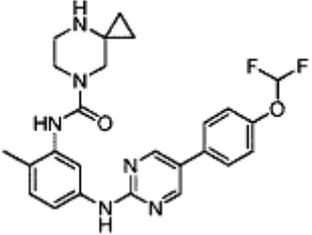
B4		454,2
B5		468,2
B6		466,1
B7		437,2
B8		472,2
B9		494,1

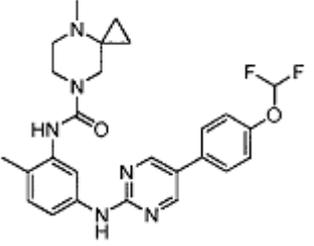
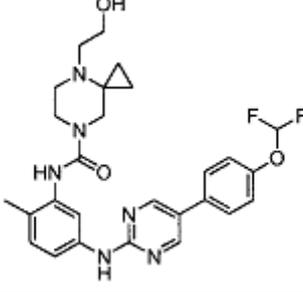
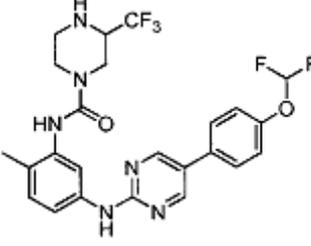
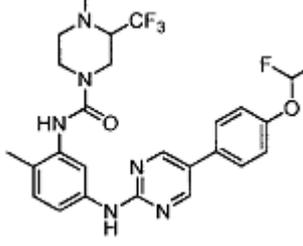
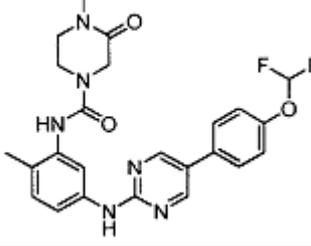
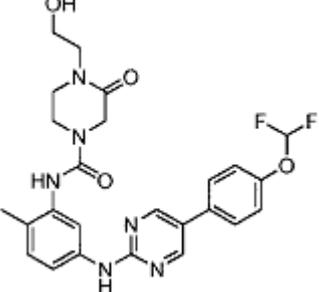
B10		496,2
C1		447,2
C2		485,2
C3		485,1
C4		485,1
C5		459,1
C6		459,1
C7		459,1
C8		459,1
C9		459,2

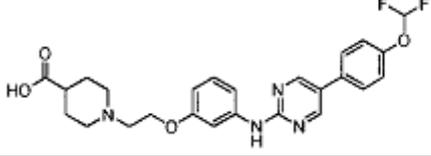
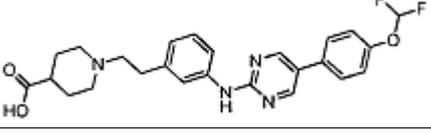
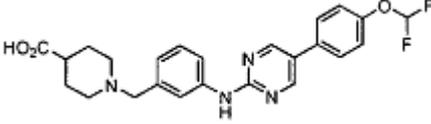
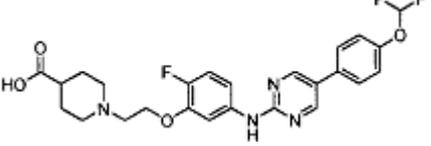
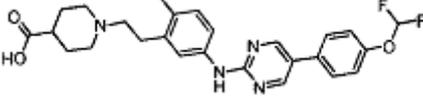
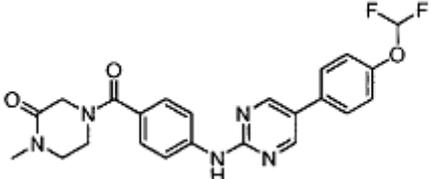
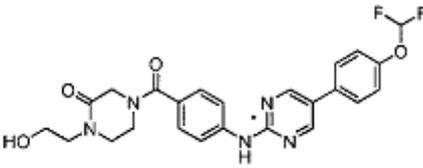
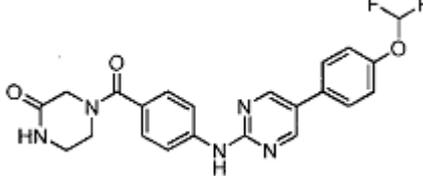
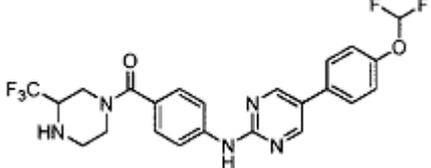
C10		499,2
C11		499,1
C12		499,2
C13		499,1
C14		499,2
C15		499,2
C16		485,2
C17		485,2
C18		485,1
C19		485,1
C20		485,2
C21		485,1

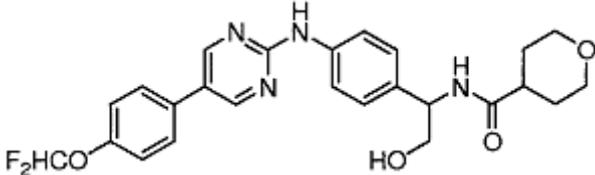
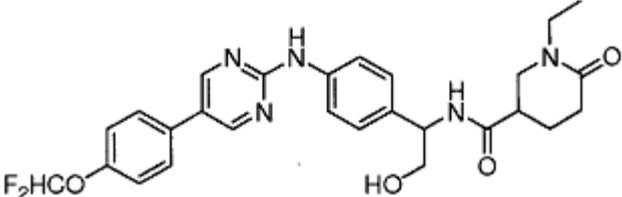
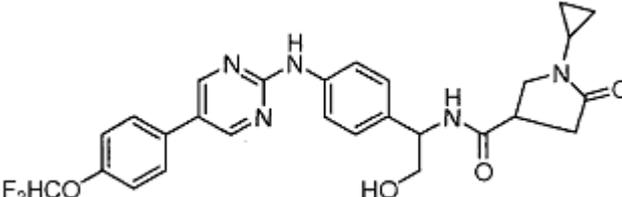
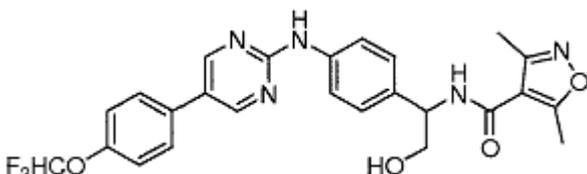
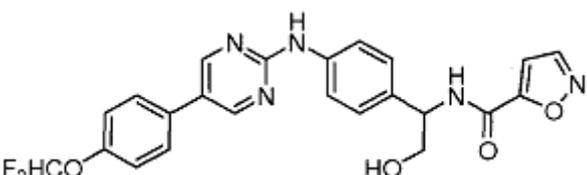
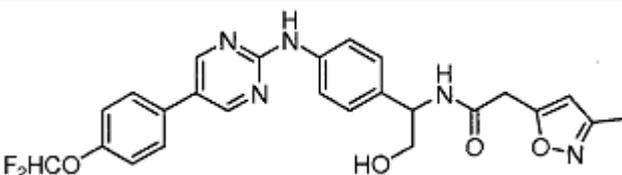
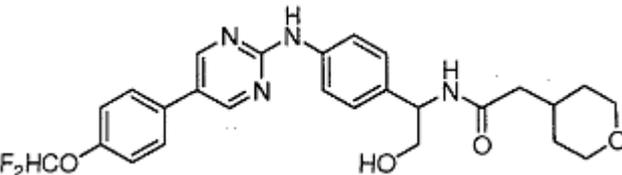
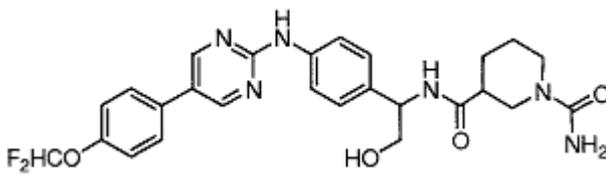
C22		485,2
C23		485,2
C24		485,1
C25		485,2
C26		485,2
C27		485,1
C28		485,1
C29		485,2
C30		485,1
C31		485,2
C32		467,2

C33		455,1
C34		484,4
C35		484,1
C36		484,2
C37		538,1
C38		552,1
D1		497,2
D2		469,2

D3		533,2
D4		497,2
D5		480,2
D6		456,2
D7		499,2
D8		481,2

D9		495,2
D10		524,56
D11		522,47
D12		536,50
D13		483,2
D14		513,1

E1		485,2
E2		469,2
E3		455,1
F1		503,2
F2		483,2
G1		454,2
G2		485,2
G3		439,4
G4		495,1

### Ensayos

5 Los compuestos de la presente invención se someten a ensayo para medir su capacidad para inhibir de forma selectiva la proliferación de células Ba/F3 de tipo silvestre y células Ba/F3 transformadas con Tel c-kit quinasa y tirosina quinasas fusionadas con Tel PDGFR. Además, los compuestos de la invención pueden inhibir de forma

selectiva la proliferación dependiente de SCF en células Mo7e. Además, los compuestos se someten a ensayo para medir su capacidad para inhibir Abl, ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, c-Kit, LCK, PDGF-R, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 y TrkB quinasas.

#### 5 Ensayo de Proliferación : Protocolo de lectura Bright glo - Biblioteca BaF3

Los compuestos se someten a ensayo para su capacidad para inhibir la proliferación de Células wt Ba/F3 y de células Ba/F3 transformadas con tirosina quinasas fusionadas con Tel. Las células Ba/F3 sin transformar se mantienen en medios que contienen IL3 recombinante. Las Células se siembran en placas TC de 384 pocillos a 5.000 células en 50 ul de medios por pocillo y se añade compuesto de ensayo de 0,06 nM a 10 µM. Las células se incuban a continuación durante 48 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de incubar las células, se añaden 25 µl de BRIGHT GLO® (Promega) a cada pocillo siguiendo las instrucciones del fabricante y las placas se leen usando Analyst GT - modo Luminiscencia - 50000 tiempo de integración en RLU. Los valores de CI<sub>50</sub> se determinan a partir de una curva de respuesta a la dosis.

#### 15 Ensayo de Mo7e

Los compuestos que se describen en el presente documento se someten a ensayo para la inhibición de la proliferación dependiente de SCF usando células Mo7e que expresan de c-kit forma endógena en un formato de 96 pocillos. Se evalúan compuestos de ensayo diluidos en serie dos veces (C<sub>máx</sub> = 10 µM) para su actividad antiproliferativa de células Mo7e estimuladas con SCF recombinante humano. Después de 48 horas de incubación a 37 °C, se mide la viabilidad celular mediante el uso de un ensayo colorimétrico de MTT de Promega.

#### 25 Protocolo de c-kit HTRF

Una alícuota (5 µl) de una concentración 2x de 25 ng de c-kit de mezcla de enzimas de c-kit (5 ng/µl) y 2 µM de péptido Biotina-EEEPQY-EEIPIYLELLP-NH<sub>2</sub> en tampón de quinasa (Tris 20 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,01 %, Brij35 al 0,1 %, DTT 1 mM, glicerol al 5 %, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,05 mM) se añade a cada pocillo de una proxiplaca de 384 pocillos (Packard). Cada pocillo de la última fila de la proxiplaca tiene 5 µl de mezcla de enzimas de c-kit sin c-kit para determinar el nivel de fondo. Los compuestos de la invención se añaden a cada pocillo y las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. 2x ATP (40 µM) en tampón de quinasa (5 µl) se añade a cada pocillo y la placa se incuba a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de detección (KF al 50 %, tampón de quinasa al 40 %, EDTA al 10 %, Mab PT66-K diluido a 1:100 (número de catálogo 61T66KLB) y Estreptavidina-XL diluida a 1:100 (número de catálogo 611SAXLB)0 (10 µl) se añaden a cada pocillo y las placas se incuban adicionalmente durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la señal de HTRF se lee en un detector.

#### 35 Ensayo de proliferación de TG-HA-VSMC humano

Células TG-HA-VSMC humanas (ATCC) se hacen crecer en DMEM complementado con FBS al 10 % a una confluencia de un 80-90 % antes de volver a suspender en DMEM complementado con FBS al 1 % y 30 ng/ml de PDGF-BB recombinante humano a 6e4 células/ml. A continuación, se tomaron alícuotas de las células en placas de 384 pocillos a 50 ul/pocillo, se incuba durante 20 h a 37 °C, a continuación se trata con 0,5 µl de compuestos 100x durante 48 h a 37 °C. Después del tratamiento, se añaden 25 µl de CellTiter-Glo a cada pocillo durante 15 min, a continuación las placas se leen en el CLIPR (Molecular Devices).

#### 45 Protocolo de ensayo PDGFRα/β Lance

Una alícuota (2,5 µl) de una concentración 2x de péptido PDGFRβ y mezcla de ATP (péptido de biotina-βA-βA-βA-AEEEEY-VFIEAKKK 4 µM, ATP 20 µM en tampón de ensayo (Hepes 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 54 mM, BSA al 0,01 %, Tween-20 al 0,05 %, DTT 1 mM, glicerol al 10 %, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 50 µM)) se añade a cada pocillo de una proxiplaca de 384 pocillos (Packard). Las placas se centrifugan y se añaden los compuestos de la invención (50 nl) a cada pocillo a través de un dispensador de precisión. A cada pocillo se añaden (2,5 µl) de una concentración 2x de mezcla de enzimas (PDGFRα a 4,5 ng/ µl (número de catálogo PV4117) o PDGFRβ a 1,5 ng/ µl (número de catálogo PV3591) en tampón de ensayo) o tampón de ensayo solo sin enzima PDGFRα/β. Las placas se incuban durante 1,5 a temperatura ambiente. La mezcla de detección (5 µl; KF 1 M al 50 %, tampón de quinasa al 40 %, EDTA al 10 %, Mab PT66-K diluido a 1:100 (número de catálogo 61T66KLB) y Estreptavidina-XL diluida a 1:100 (número de catálogo 611SAXLB) se añade a cada pocillo y la proxiplaca se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la lectura de la señal de HTRF en un detector.

#### 60 Ensayo de proliferación celular de Ba/F3 FL FLT3

La línea celular de murino usada es la línea celular pro-B de murino Ba/F3 que sobreexpresa el constructo FLT3 de longitud total. Estas células se mantienen en RPMI 1640/suero bovino fetal al 10 % (RPMI/FBS) complementado con 50 µg/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomina y L-glutamina 200 mM con la adición de IL3 recombinante de murino. El FLT3 de longitud completa de Ba/F3 experimenta agotamiento de IL3 durante 16 horas y a continuación se siembra en placas TC de 384 pocillos a 5.000 células en medios de 25 ul por pocillo y se añade compuesto de

ensayo de 0,06 nM a 10  $\mu$ M. Después de la adición del compuesto de ligando FLT3 o IL3 para el control de citotoxicidad se añaden en 25  $\mu$ l de medios por pocillo a las concentraciones adecuadas. A continuación, las células se incuban durante 48 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de incubar las células, se añaden 25  $\mu$ l de BRIGHT GLO® (Promega) a cada pocillo siguiendo las instrucciones del fabricante y las placas se leen usando Analyst GT - Modo de luminiscencia - tiempo de integración 50000 en RLU.

#### Inhibición de la proliferación celular dependiente de BCR-Ab1 (método de Alto Rendimiento)

La línea celular de murino usada es la línea celular progenitora hematopoyética 32D transformada con ADNc de BCR-Ab1 (32D-p210). Estas células se mantienen en RPMI/suero bovino fetal al 10 % (RPMI/FCS) complementado con 50  $\mu$ g/ml de penicilina, 50  $\mu$ g/ml de estreptomycin y L-glutamina 200 mM. Las células 32D sin transformar se mantienen del mismo modo con la adición de un 15 % de medio acondicionado con WEHI como una fuente de IL3.

50  $\mu$ l de una suspensión de células 32D o 32D-p210 se siembran en microplacas de 384 pocillos de Greiner (negro) a una densidad de 5000 células por pocillo. 50  $\mu$ l de compuesto de ensayo (1 mM en solución de reserva de DMSO) se añaden a cada pocillo (STI571 se incluye como un control positivo). Las células se incuban durante 72 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. A cada pocillo se añaden 10  $\mu$ l de una solución de Azul Alamar al 60 % (Tek diagnostics) y las células se incuban durante un período adicional de 24 horas. La intensidad de la fluorescencia (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) se cuantifica usando el sistema Acquest™ (Molecular Devices).

#### Inhibición de la proliferación celular dependiente de BCR-Ab1

Las células 32D-p210 se siembran en placas TC de 96 pocillos a una densidad de 15.000 células por pocillo. 50  $\mu$ l de diluciones en serie dos veces del compuesto de ensayo (la C<sub>máx</sub> es 40  $\mu$ M) se añaden a cada pocillo (STI571 se incluye como un control positivo). Después de incubar las células durante 48 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %, se añaden a cada pocillo 15  $\mu$ l de MTT (Promega) y las células se incuban durante un período adicional 5 horas. La densidad óptica a 570 nm se cuantifica de forma espectrofotométrica y los valores de CI<sub>50</sub> se determinan a partir de una curva de respuesta a la dosis.

#### Efecto sobre la distribución del ciclo celular

Las células 32D y 32D-p210 se siembran en placas TC de 6 pocillos a 2,5 x 10<sup>6</sup> células por pocillo en 5 ml de medio y se añade un compuesto de ensayo a 1 o 10  $\mu$ M (STI571 se incluye como un control). A continuación, las células se incuban durante 24 o 48 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. 2 ml de suspensión celular se lavan con PBS, se fijan en EtOH al 70 % durante 1 por ahí se tratan con PBS/ED-TA/RNasa A durante 30 minutos. Se añade yoduro de propidio (Cf = 10  $\mu$ g/ml) y la intensidad de la fluorescencia se cuantifica por citometría de flujo en el sistema FACScalibur™ (BD Biosciences). Los compuestos de ensayo de la presente invención demuestran un efecto apoptótico sobre las células 32D-p210 pero no inducen la apoptosis en las células precursoras 32D.

#### Efecto sobre la Autofosforilación Celular de BCR-Ab1

La autofosforilación de BCR-Ab1 se cuantifica con ELISA de captura usando un anticuerpo de captura específico de c-abl y un anticuerpo antifosfotirosina. Las células 32D-p210 se siembran en placas TC de 96 pocillos a 2 x 10<sup>5</sup> células por pocillo en 50  $\mu$ l de medio. 50  $\mu$ l de diluciones en serie dos veces de los compuestos de ensayo (la C<sub>máx</sub> es 10  $\mu$ M) se añaden a cada pocillo (STI571 se incluye como un control positivo). Las células se incuban durante 90 minutos a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. A continuación, las células se tratan durante 1 hora sobre hielo con 150  $\mu$ l de tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 1 mM y NP-40 al 1 %) que contiene inhibidores de proteasa y de fosfatasa. Se añaden 50  $\mu$ l de lisado celular a optiplacas de 96 pocillos revestidas previamente con anticuerpo específico anti-ab1 y se bloquean. Las placas se incuban durante 4 horas a 4 °C. Después de lavar con tampón TBS-Tween 20, se añaden 50  $\mu$ l de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con fosfatasa alcalina y la placa se incuba adicionalmente durante una noche a 4 °C. Después de lavado con tampón TBS-Tween 20, se añaden 90  $\mu$ l de un sustrato luminiscente y la luminiscencia se cuantifica un del sistema Acquest™ (Molecular Devices). Los compuestos de ensayo de la invención que inhiben la proliferación de las células que expresan BCR-Ab1, inhiben la autofosforilación celular de BCR-Ab1 de una manera dependiente de la dosis.

#### Efecto sobre la proliferación de células que expresan formas mutantes de Bcr-abl

Los compuestos de la invención se someten a ensayo para su efecto antiproliferativo sobre células Ba/F3 que expresan las formas de tipo silvestre o de tipo mutante de BCR-Ab1 (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) que confieren resistencia o que disminuyen la sensibilidad a STI571. El efecto antiproliferativo de estos compuestos sobre las células que expresan BCR-Ab1 mutante y sobre las células no transformadas se someten a ensayo a 10, 3,3, 1,1 y 0,37  $\mu$ M tal como se ha descrito anteriormente (en medios que carecen de IL3). Los valores de la CI<sub>50</sub> de los compuestos que carecen de toxicidad sobre las células sin transformar se determinan a partir de las curvas de respuesta a la dosis, obtenidas tal como se ha descrito anteriormente.

FGFR3 (Ensayo Enzimático)

El ensayo de actividad de quinasa con FGFR3 purificado (Upstate) se realiza en un volumen final de 10  $\mu$ l que contiene 0,25  $\mu$ g/ml de enzima en tampón de quinasa (Tris-HCl 30 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 15 mM, MnCl<sub>2</sub> 4,5 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 15  $\mu$ M y 50  $\mu$ g/ml de BSA), y los sustratos (5  $\mu$ g/ml de biotinpoly-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) y ATP 3  $\mu$ M). Se preparan dos soluciones: la primera Solución de 5  $\mu$ l que contiene la enzima FGFR3 en tampón de quinasa primero se reparte en un formato de 384 pocillos de ProxiPlate<sup>®</sup> (Perkin-Elmer) seguido de la adición de 50 nl de compuestos disueltos en DMSO. Una segunda solución de 5  $\mu$ l que contiene el sustrato (poly-EY) y ATP en tampón de quinasa se añade a continuación a cada pocillo. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante una hora, se detienen mediante la adición de 10  $\mu$ l de mezcla de detección de HTRF, que contienen Tris-HCl 30 mM a pH 7,5, KF 0,5 M, ETDA 50 mM, 0,2 mg/ml de BSA, 15  $\mu$ g/ml de estreptavidina-XL665 (CIS-US, Inc.) y 150 ng/ml de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con criptato (CIS-US, Inc.). Después de una hora de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción estreptavidina-biotina, las señales de fluorescencia resuelta en el tiempo se leen en Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores de CI<sub>50</sub> se calculan mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones (dilución 1:3 de 50  $\mu$ M a 0,28 nM). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen una CI<sub>50</sub> en el intervalo de 10 nM a 2  $\mu$ M.

FGFR3 (Ensayo Celular)

Los compuestos de la invención se someten a ensayo para su capacidad para inhibir la proliferación de células Ba/F3-TEL-FGFR3 transformadas, que depende de la actividad de quinasa celular de FGFR3. Ba/F3-TEL-FGFR3 se cultivan hasta 800.000 células/ml en suspensión, con RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10 % como el medio de cultivo. Las células se reparten en placas con formato de 384 pocillos a 5000 células/pocillo en 50  $\mu$ l de medio de cultivo. Los compuestos de la invención se disuelven y se diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO). Se preparan diluciones en serie a 1:3 de doce puntos en DMSO para crear gradiente de concentraciones que por lo general varían de gradiente 10 mM a 0,05  $\mu$ M. Las células se añaden con 50 nl de compuestos diluidos y se incuban durante 48 horas en un incubador de cultivos celulares, AlamarBlue<sup>®</sup> (TREK Diagnostic Systems), que se puede usar para controlar el entorno reductor creado por las células que proliferan, se añaden a cada pocillo una concentración final de un 10 %. Después de un periodo de incubación adicional de cuatro horas en un incubador de cultivo celular a 37 °C, las señales de fluorescencia a partir de AlamarBlue<sup>®</sup> reducido (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) se cuantifican en Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores de CI<sub>50</sub> se calculan por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones.

Ensayo enzimático - b-Raf

Los compuestos de la invención se someten a ensayo para su capacidad para inhibir la actividad de b-Raf. El ensayo se realiza en placas MaxiSorp de 384 pocillos (NUNC) con paredes de color negro y fondo transparente. El sustrato, I $\kappa$ B $\alpha$  se diluye en DPBS (1:750) y se añaden 15  $\mu$ l a cada pocillo. Las placas se incuban a 4 °C durante la noche y se lavan 3 veces con TBST (Tris 25 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM y Tween-20 al 0,05 %) usando el lavador de placas EMBLA. Las placas se bloquean con Superblock (15  $\mu$ l/pocillo) durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavan 3 veces con TBST y se secan con golpecitos. El tampón de ensayo que contiene ATP 20  $\mu$ M (10  $\mu$ l) se añade a cada pocillo seguido de 100 nl o 500 nl de compuesto. B-Raf se diluye en el tampón de ensayo (1  $\mu$ l en 25  $\mu$ l) y se añaden 10  $\mu$ l de b-Raf diluido a cada pocillo (0,4  $\mu$ g/pocillo). Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción de quinasa se detiene por lavado de las placas 6 veces con TBST. El anticuerpo Fosf-I $\kappa$ B $\alpha$  (Ser32/36) se diluye en Superblock (1:10.000) y se añaden 15  $\mu$ l a cada pocillo. Las placas se incuban a 4 °C durante la noche y se lavan 6 veces con TBST. IgG cabra-anti-ratón conjugada con AP se diluye en Superblock (1:1.500) y se añaden 15  $\mu$ l a cada pocillo. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora se lavan 6 veces con TBST. Se añaden 15  $\mu$ l de sustrato Attophos AP fluorescente (Promega) a cada pocillo y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las placas se leen en Acquest o Analyst GT usando un Programa de Intensidad de Fluorescencia (Excitación 455 nm, Emisión 580 nm).

Ensayo celular - b-Raf

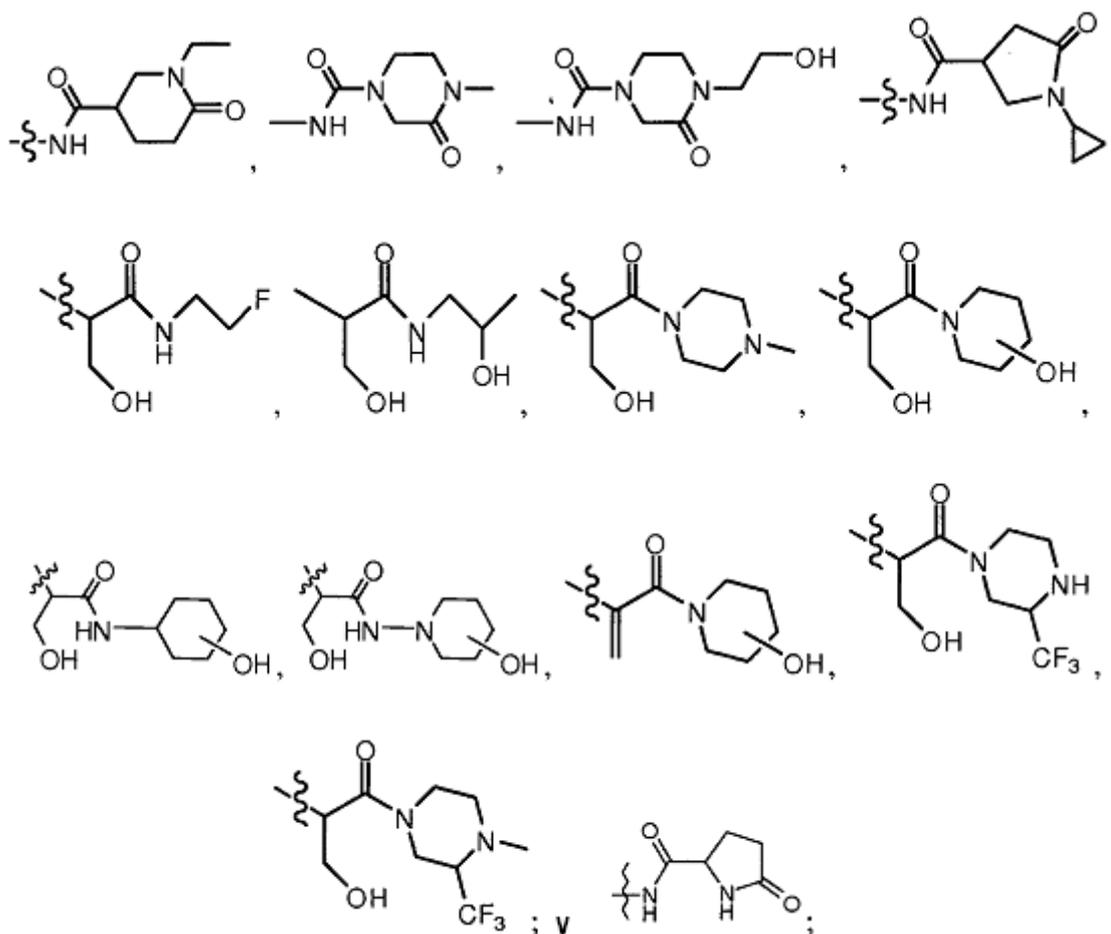
Los compuestos de la invención se someten a ensayo en células A375 para su capacidad para inhibir la fosforilación de MEK. La línea celular A375 (ATCC) se deriva de un paciente de melanoma humano y tiene una mutación V599E en el gen B-Raf. Los niveles de MEK fosforilado son elevados debido a la mutación de B-Raf. Las células A375 de subconfluentes a confluentes se incuban con los compuestos durante 2 horas a 37 °C en medio sin suero. A continuación, las células se lavan una vez con PBS frío y se lisan con el tampón de lisis que contiene Triton X100 al 1 %. Después de la centrifugación, los sobrenadantes se someten a SDS-PAGE, y a continuación se transfieren a membranas de nitrocelulosa. A continuación, las membranas se someten a transferencia de western con anticuerpo anti-fosfo-MEK (ser217/221) (Señalización Celular). La cantidad de MEK fosforilado se controla por la densidad de bandas de fosfo-MEK sobre las bandas de nitrocelulosa.

Ensayo de unión radio-enzimática a filtro – Upstate KinaseProfiler™

5 Los compuestos de la invención se evalúan por su capacidad para inhibir miembros individuales del panel de  
quinasas. Los compuestos se someten a ensayo por duplicado a una concentración final de 10  $\mu$ M siguiendo este  
protocolo genérico. Tampón de quinasa (2,5  $\mu$ l, 10x – que contiene  $MnCl_2$   $\mu$  cuando sea necesario), quinasa activa  
(0,001-0,01 Unidades; 2,5  $\mu$ l), péptido específico o Poly(Glu4-Tyr) (5-500  $\mu$ M o ,01 mg/ml) en tampón de quinasa y  
10 tampón quinasa (50  $\mu$ M; 5  $\mu$ l) se mezclan en un eppendorf sobre hielo. Se añade una mezcla de Mg/ATP (10  $\mu$ l;  
 $MgCl_2$  67,5 (o 33,75) mM, ATP 450 (o 225)  $\mu$ M y 1  $\mu$ Ci/ $\mu$ l de [ $\gamma$ - $^{32}P$ ]-ATP (3000 Ci/mmol)) y la reacción se incuba a  
aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se aplica puntualmente (20  
15  $\mu$ l) sobre un cuadrado de papel P81 de 2 cm x 2 cm (fosfocelulosa, para sustratos peptídicos cargados  
positivamente) o Whatman N° 1 (para sustrato peptídico Poly (Glu4-Tyr)). Los cuadrados del ensayo se lavan 4  
veces, cada una durante 5 minutos, con ácido fosfórico al 0,75 % y se lavan una vez con acetona durante 5 minutos.  
Dos cuadrados del ensayo se transfieren a un vial de centelleo, se añaden 5 ml de cóctel de centelleo y la  
incorporación de  $^{32}P$  (cpm) al sustrato peptídico se cuantifica con un contador de centelleo de Beckman. Se calcula  
el porcentaje de inhibición para cada reacción.

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones que se describen en el presente documento son solamente para  
20 fines ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios, a los expertos en la materia, a la vista de los  
mismos.





5  
 $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente H; alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halo, amino, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o  $R^6$ ;  $(CR_2)_kCN$ ,  $(CR_2)_{1-6}NR^7R^7$ ,  $(CR_2)_{1-6}OR^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR^7R^7$  o  $(CR_2)_kR^6$ ;  
 $R^6$  es un cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-10}$ , o un anillo de heteroarilo de 5-10 miembros o heterocíclico de 5-7 miembros;  
 $R^7$  y  $R^8$  son independientemente  $(CR_2)_kR^6$  o alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con halo, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxilo o  $R^6$ ; o  $R^7$  es H; como alternativa,  $R^4$  y  $R^5$  junto con N en cada  $NR^4R^5$ ,  $R^7$  y  $R^7$  junto con N en  $NR^7R^7$  o  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con N en  $NR^9R^{10}$  pueden formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 grupos  $R^{11}$ ;  
 $R^{11}$  es  $R^8$ ,  $(CR_2)_kOR^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)-(CR_2)_kR^8$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR^7R^7$ ,  $(CR_2)_kC(O)NR(CR_2)_{0-6}C(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kNRC(O)O_{0-1}R^7$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}NR^7R^7$ ,  $(CR_2)_kS(O)_{1-2}R^8$  o  $(CR_2)_kNRS(O)_{1-2}R^8$ ;  
 cada R es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;  
 cada k es 0-6; y  
 j y m son independientemente 0-4.

- 20  
 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCF_2CH_3$  u  $OCH_2CF_3$ .
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es  $OCHF_2$ .
- 25  
 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que  $R^2$ , si está presente, es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo o  $CO_2R^7$  y  $R^7$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ .
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 30  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico;  
 ácido 1-((4-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-metilpiperidina-2-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida;  
 (1S,2R,5R)-N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-  
 35 carboxamida;

- N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidina-2-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida;  
 (R)-N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-6-oxopiperidina-3-carboxamida;  
 5 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-6-fluoropiperidina-3-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1H-imidazol-5-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-ciclopropil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-etil-6-oxopiperidina-3-carboxamida;  
 10 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N-(2-fluoroetil)-3-hidroxi)propanamida;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-(2-hidroxi)propil)propanamida;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
 15 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi)propil)propanamida;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-(4-hidroxi)ciclohexil)propanamida;  
 20 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1r,4r)-4-hidroxi)ciclohexil)propanamida;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1r,4R)-4-hidroxi)ciclohexil)propanamida;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1r,4R)-4-hidroxi)ciclohexil)propanamida;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1s,4S)-4-hidroxi)ciclohexil)propanamida;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1s,4S)-4-hidroxi)ciclohexil)propanamida;  
 25 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1s,4s)-4-hidroxi)ciclohexil)propanamida;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(3-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((S)-3-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((S)-3-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((S)-3-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 30 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((R)-3-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((R)-3-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-((R)-3-hidroxi)piriperidin-1-il)propan-1-ona;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(4-hidroxi)piriperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(4-hidroxi)piriperidin-1-il)etanona;  
 35 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)propan-1-ona;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-1-(3-(trifluorometil)-4-metil)piperazin-1-il)-3-hidroxi)propan-  
 40 1-ona;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metanosulfonil-piperazina-1-carboxamida;  
 1-((5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)urea);  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;  
 45 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi)etil)-4,7-diaza-espiro[2.5]octano-7-  
 carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida;  
 50 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-3-oxopiperazina-1-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-(2-hidroxi)etil)-3-oxopiperazina-1-carboxamida;  
 ácido 1-((3-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico;  
 4-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)-1-metil)piperazin-2-ona;  
 4-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)-1-(2-hidroxi)etil)piperazin-2-ona;  
 55 4-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperazin-2-ona;  
 (4-((5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)metanona;  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilencil)piperidina-4-carboxílico;  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorencil)piperidina-4-carboxílico;  
 ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-hidroxiencil)piperidina-4-carboxílico.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- ácido 1-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)encil)piperidina-4-carboxílico;  
 65 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-ciclopropil-5-oxopirrolidina-3-carboxamida;  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-1-etil-6-oxopiperidina-3-carboxamida;

2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona; y  
 N-(5-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-4-metil-3-oxopiperazina-1-carboxamida

- 5
7. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-(2-hidrox ciclopentil)propanamida;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)propanamida;  
 10 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidrox ciclopentil)propanamida;  
 2-((4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)propanamida;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)propanamida;  
 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)propanamida;  
 15 (S)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidrox ciclopentil)propanamida;  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)propanamida;  
 y  
 (R)-2-(4-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-3-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidrox ciclopentil)propanamida;
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición farmacéutica del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para la preparación de un medicamento para tratar una afección mediada por PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  y/o c-kit, en donde dicha afección es asma, dermatitis atópica, urticaria, síndrome del intestino irritable (IBS) o una enfermedad fibrótica.
- 25
10. El uso de un compuesto en la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha enfermedad fibrótica es esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión arterial pulmonar primaria (PPAH), hipertensión arterial idiopática (IPAH), fibrosis hepática, fibrosis renal y fibrosis cardiaca.
- 30
11. El uso de un compuesto en la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el segundo agente terapéutico es un agente antifibrótico, pifenidona, tacrolimus, 5-cloro-2-((1E)-3-[2-(4-metoxibenzoil)-4-metil-1H-pirrol-1-il]prop-1-en-1-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida, un agente antiinflamatorio, un corticosteroide, una cromolina, un agonista de leucotrienos, un bloqueador de IgE, un broncodilatador, un agonista  $\beta_2$ , xantinas, un anticolinérgico o un agente quimioterapéutico.
- 35
12. El uso de un compuesto en la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 se administra antes de, simultáneamente con o después del segundo agente terapéutico.
- 40
13. Un método *in vitro* para modular la actividad de quinasa que comprende administrar a un sistema de células o de tejidos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha quinasa es c-kit, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, Abl, BCR-Ab1, CSK, JNK1, JNK2, p38, p70S6K, TGF $\beta$ , SRC, EGFR, trkB, FGFR3, Fes, Lck, Syk, RAF, MKK4, MKK6, SAPK2 $\beta$ , BRK, Fms, KDR, c-raf o b-raf quinasas.
- 45
14. El método *in vitro* de la reivindicación 11, en el que dicha quinasa es c-kit, PDGFR $\alpha$  o PDGFR $\beta$ .
- 50
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición farmacéutica del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento de una afección, en donde la afección es asma, dermatitis atópica, urticaria, síndrome del intestino irritable (IBS) o una enfermedad fibrótica.