

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 679 521**

(51) Int. Cl.:

**C07D 239/48** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2014 PCT/US2014/060857**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15057938**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2014 E 14790956 (8)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3057943**

---

(54) Título: **Inhibidores pirimidínicos de FGFR4**

(30) Prioridad:

**18.10.2013 US 201361892881 P**

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

**28.08.2018**

(73) Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)  
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku  
Tokyo 112-8088, JP**

(72) Inventor/es:

**REYNOLDS, DOMINIC;  
HAO, MING-HONG;  
WANG, JOHN;  
PRAJAPATI, SUDEEP;  
SATOH, TAKASHI y  
SELVARAJ, ANAND**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 679 521 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

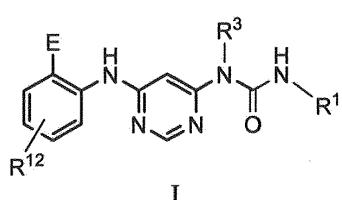
## Inhibidores pirimidínicos de FGFR4

## Antecedentes

- Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) son una familia de más de 20 proteínas estructuralmente relacionadas, con una variedad de actividades biológicas. Sus receptores principales, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, son una familia de tirosina cinasas receptoras que se unen a FGF y están implicadas en procesos de proliferación y diferenciación celulares. La desregulación de las redes de señalización de FGFR está implicada en un número de estados patofisiológicos, incluyendo muchos tipos de cánceres humanos.
- Se sabe que el "receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos", o "FGFR4", regula la proliferación y antiapoptosis, y es expresado o muy expresado en muchos cánceres. Véase, por ejemplo, Dieci et al. 2013, Cancer Discovery, 0F1-0F16. Los estudios han mostrado que la expresión de FGFR4 es predictiva de un fenotipo más agresivo del cáncer, y la supresión o reducción de la expresión de FGFR4 sirve para reducir la proliferación y promover la apoptosis. Véase, por ejemplo, Wesche et al. 2011, Biochem J 437:199-213.
- Por ejemplo, la exresión o sobreexpresión de FGFR4 está asociada con agresividad de cáncer en cáncer gástrico (Ye et al. 2011, Cancer, 5304-5313), cáncer de próstata (Xu et al. 2011, BMC Cancer, 11; 84), sarcoma tal como rhabdomiosarcoma (Taylor VI et al. 2009, J Clin Invest, 119(11):3395-3407), cáncer de piel tal como melanoma (Streit et al. 2006, British J Cancer, 94:1879-1886), cáncer hepático tal como colangiocarcinoma (Sia et al. 2013, Gastroenterology 144:829-840) y carcinoma hepatocelular (French et al. 2012, PLoS ONE 7(5): e367313; Miura et al. 2012, BMC Cancer 12:56; Chiang et al. 2008, Cancer Res 68(16):6779-6788; Sawey et al. 2011, Cancer Cell 19:347-358), cáncer pancreático tal como neoplasia intraepitelial pancreática y adenocarcinoma ductal pancreático (Motoda et al. 2011, Int'l J Oncol 38:133-143), cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón no microcítico (Fawdar et al. 2013, PNAS 110(30):12426-12431), cáncer colorrectal (Pelaez-Garcia et al. 2013, PLoS ONE 8(5): e63695; Barderas et al. 2012, J Proteomics 75:4647-4655), y cáncer ovárico (Zaid et al. 2013, Clin Cancer Res 19:809-820).
- El desarrollo clínico de varios inhibidores de FGFR ha confirmado su utilidad como agentes antitumorales. Dieci et al. 2013, Cancer Discovery, 0F1-0F16. Sin embargo, son necesarios nuevos agentes que sean útiles para dirigirlos contra FGFR, y en particular FGFR4.
- El documento WO2014/149164 describe compuestos útiles como inhibidores de MK2 cinasas. J. Med. Chem. 2011, 7066-7083, describe una nueva serie de N-aryl-N'-pirimidin-4-ilureas que son inhibidores selectivos de tirosina cinasas receptoras del factor de crecimiento de fibroblastos, incluyendo el compuesto NVP-BGJ398.

## SUMARIO

Un fin de la presente invención es proporcionar un compuesto de Fórmula I:



en la que:

- $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en: alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>alquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>10</sup>heterocicilalquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>10</sup>arilalquilo de C<sub>1-6</sub>, y R<sup>10</sup>heteroarilalquilo de C<sub>1-6</sub>, en los que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- E se selecciona del grupo que consiste en:
- NR<sup>13</sup>C(O)CR<sup>14</sup>=CHR<sup>15</sup>,
- 40 y
- NR<sup>13</sup>C(O)C≡CR<sup>14</sup>,
- en las que R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y metilo, y R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, metilo, fluoro y cloro;
- 45 R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterociclico, -

$C(O)heterocicliR^5R^6$ ,  $R^5R^6heterociclalquilo$  de  $C_{1-6}$ ,  $NR^5R^6$ ,  $NR^5R^6alquilo$  de  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ , y  $NR^5R^6-alcoxi$  de  $C_{1-6}$ , en los que  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ , aminoalquilo de  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)alquilo$  de  $C_{1-6}$  y alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo; y

5  $R^1$  es fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido 2, 3, o 4 veces con halo o alcoxi de  $C_{1-6}$  seleccionado independientemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En algunas realizaciones,  $R^3$  es alquilo de  $C_{1-6}$ .

10 En algunas realizaciones,  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en: metilo, metoxietilo, 4-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, bencilo, N,N-dimetilaminopropilo, 3-metilisoxazol-5-il-metilo, y 4-metilpiperazin-1-il-propilo.

En algunas realizaciones, E es  $-NR^{13}C(O)CH=CHR^{15}$  o  $-NR^{13}C(O)CF=CH_2$ , en los que  $R^{13}$  y  $R^{15}$  son como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, E es  $-NHC(O)CH=CH_2$ .

15 En algunas realizaciones,  $R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, N,N-dimetilaminoetilo, piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-il-metilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminopropilo, piperidin-4-ilo, morfolino, 3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo, N,N-dimetilaminoetoxi, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, hidroxietoxi, metoxietoxi, hidroximetilo, metoximetilo, 2-metoxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-aminopropilo, 4-metilpiperazin-1-il-carbonilo, 4-etilpiperazin-1-il-carbonilo, 4-[2-propil]piperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, N-metil-N-hidroxietil-amino, N,N-dimetilamido, y 4-(2-aminoetil)piperazin-1-ilo.

20 En algunas realizaciones,  $R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ ,  $R^5R^6heterociclico$ ,  $R^5R^6heterociclalquilo$  de  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $NR^5R^6alquilo$  de  $C_{1-6}$ ,  $NR^5R^6-alcoxi$  de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo de  $C_{1-6}$ , en los que  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)alquilo$  de  $C_{1-6}$  y alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo.

En algunas realizaciones,  $R^{12}$  es  $R^5R^6heterociclico$ , en el que  $R^5$  y  $R^6$  son como se han definido anteriormente.

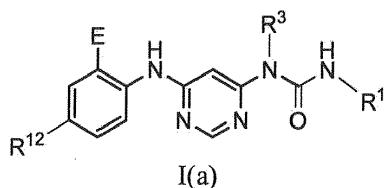
25 En algunas realizaciones,  $R^5R^6heterociclico$  es  $R^5R^6piperazinilo$ , en el que  $R^5$  y  $R^6$  son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones,  $R^{12}$  es 4-etilpiperazin-1-ilo.

En algunas realizaciones,  $R^{12}$  no es hidrógeno.

En algunas realizaciones,  $R^1$  es 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo.

30 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula I(a):



en la que  $R^3$ , E,  $R^{12}$  y  $R^1$  son como se han definido anteriormente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otro fin es una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal como se describe aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición se formula para administración oral o parenteral.

Un fin adicional es un compuesto o sal o composición como se describe aquí para uso en el tratamiento de carcinoma hepatocelular. En algunas realizaciones, el carcinoma hepatocelular tiene alterado el estado de FGFR4 y/o FGF19 (por ejemplo, una mayor expresión de FGFR4 y/o FGF19).

40 La presente memoria descriptiva describe además un método para tratar carcinoma hepatocelular en un sujeto que lo necesite, que comprende: detectar un estado alterado de FGFR4 y/o FGF19 (por ejemplo, una mayor expresión de FGFR4 y/o FGF19) en una muestra biológica que contiene células de dicho carcinoma hepatocelular, y si dicho carcinoma hepatocelular tiene dicho estado alterado de FGFR4 y/o FGF19, administrar un compuesto o composición descrito aquí a dicho sujeto en una cantidad eficaz para el tratamiento.

La presente memoria descriptiva describe además el uso de un compuesto o sal o una composición como se describe aquí en un método de tratamiento de carcinoma hepatocelular.

La presente memoria descriptiva describe además el uso de un compuesto o sal descrito aquí en la preparación de un medicamento para el tratamiento de carcinoma hepatocelular.

## 5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 presenta los resultados del ensayo de eficacia *in vivo* en un modelo de carcinoma hepatocelular que usa células HUH7. El Compuesto 108 (25 mg/kg o 37,5 mg/kg) o el control de vehículo se administraron vía inyección intraperitoneal, y el volumen tumoral se midió dos veces a la semana durante el transcurso de 15 días.

10 La FIG. 2 presenta los resultados del ensayo de eficacia *in vivo* en un modelo de carcinoma hepatocelular que usa células HEP3B. El compuesto 108 (12,5 mg/kg, 25 mg/kg o 37,5 mg/kg) o el control de vehículo se administró vía inyección intraperitoneal, y el volumen tumoral se midió dos veces a la semana durante el transcurso de 15 días.

15 La FIG. 3 presenta los resultados del ensayo de eficacia *in vivo* en un modelo de carcinoma hepatocelular que usa células JHH7. El compuesto 108 (12,5 mg/kg, 25 mg/kg o 37,5 mg/kg) o el control de vehículo se administró vía inyección intraperitoneal, y el volumen tumoral se midió dos veces a la semana durante el transcurso de 15 días.

20 La FIG. 4 presenta los resultados del ensayo de eficacia *in vivo* comparativo en un modelo de carcinoma hepatocelular que usa células HEP3B. El compuesto 108 (25 mg/kg, 37,5 mg/kg o 50 mg/kg) se administró dos veces al día vía inyección intraperitoneal, o BGJ398 (30 mg/kg o 60 mg/kg) se administró oralmente dos veces al día.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES

25 Se proporcionan aquí compuestos útiles como inhibidores de FGFR4. En algunas realizaciones, los compuestos son inhibidores selectivos de FGFR4 por cuanto tienen una mayor afinidad de unión y/o efecto inhibidor de FGFR4 en comparación con el de FGFR1 y/o FGFR2 y/o FGFR3 (por ejemplo, 10 veces, 100 veces, o 1000 veces mayor o más).

### A. Definiciones

30 Los compuestos útiles como agentes activos según la presente descripción incluyen aquellos descritos generalmente antes y más abajo, y se ilustran además mediante las realizaciones, subrealizaciones, y especies descritas aquí. Como se usa aquí, las siguientes definiciones deben aplicarse excepto que se indique de otro modo.

35 Como se describe aquí, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados generalmente aquí, o como se ejemplifican mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. En general, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de hidrógeno en una estructura dada por un sustituyente específico. Excepto que se indique de otro modo, un grupo sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición.

40 Las combinaciones de sustituyentes ideadas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. "Estable", como se usa aquí, se refiere a compuestos químicamente se refiere a compuestos químicamente factibles, que es aquél que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

45 Como entenderán aquellos de pericia en la técnica, como se usa aquí, "H" es hidrógeno, "C" es carbono, "N" es nitrógeno, "S" es azufre, y "O" es oxígeno.

50 "Alquilo" o "grupo alquilo", como se usa aquí, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada), o ramificada, que está completamente saturada. En algunas realizaciones, el alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono (alquilo de C<sub>1-6</sub>). En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono (alquilo de C<sub>1-4</sub>). En ciertas realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono (alquilo de C<sub>1-3</sub>). En todavía otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 2-3 átomos de carbono (alquilo de C<sub>2-3</sub>), y en todavía otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-2 átomos de carbono (alquilo de C<sub>1-2</sub>).

"Alquenilo" o "grupo alquenilo", como se usa aquí, se refiere a una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada), o ramificada, que tiene uno o más dobles enlaces. En algunas realizaciones, el alquenilo tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-8 átomos de carbono

(alquenilo de C<sub>2-8</sub>). En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-6 átomos de carbono (alquenilo de C<sub>2-6</sub>). En todavía otras realizaciones, los grupos alquenilo contienen 3-4 átomos de carbono (alquenilo de C<sub>3-4</sub>), y en todavía otras realizaciones, los grupos alquenilo contienen 2-3 átomos de carbono (alquenilo de C<sub>2-3</sub>). Según otro aspecto, el término alquenilo se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal que tiene dos dobles enlaces, también denominado como “dieno”. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo ejemplares incluyen -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y -CH=CHCHCH<sub>2</sub>.

“Alquinilo” o “grupo alquinilo”, como se usa aquí, se refiere a una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada), o ramificada, que tiene uno o más triples enlaces. En algunas realizaciones, el alquinilo tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos alquinilo contienen 2-8 átomos de carbono (alquinilo de C<sub>2-8</sub>). En ciertas realizaciones, los grupos alquinilo contienen 2-6 átomos de carbono (alquinilo de C<sub>2-6</sub>). En todavía otras realizaciones, los grupos alquinilo contienen 3-4 átomos de carbono (alquinilo de C<sub>3-4</sub>), y en todavía otras realizaciones, los grupos alquinilo contienen 2-3 átomos de carbono (alquinilo de C<sub>2-3</sub>).

“Ar” o “arilo” se refiere a un resto carbocíclico aromático que tiene uno o más anillos cerrados. Los ejemplos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantracenilo, bifenilo, y pirenilo.

15 “Halo” se refiere a cloro (Cl), fluoro (F), bromo (Br) o yodo (I).

“Haloalquilo” se refiere a uno o más grupos halo anexados al resto molecular parental a través de un grupo alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, etc.

20 “Heteroarilo” se refiere a un resto cíclico que tiene uno o más anillos cerrados, con uno o más heteroátomos (oxígeno, nitrógeno o azufre) en al menos uno de los anillos, en el que al menos uno de los anillos es aromático, y en el que el anillo o anillos pueden estar independientemente condensados, y/o puenteados. Los ejemplos incluyen, sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, quinoxalinilo, pirrolilo, indazolilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, benzofurilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, tiofenilpirazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, tiazolilo, 2-feniltiazolilo, e isoxazolilo.

25 “-OR” u “oxi” se refiere a un grupo R anexado al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno, en el que R es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, y similar.

“Alcoxi” se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”). Los ejemplos representativos de “alcoxi” incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, fenoxy, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares.

“Hidroxi” se refiere a un grupo -OH.

30 “Carbonilo” es un grupo que tiene un átomo de carbono enlazado mediante doble enlace a un átomo de oxígeno (C=O), a menudo representado en fórmulas químicas como C(O).

Un “acetilo” es un grupo -C(O)CH<sub>3</sub>.

Una “amina” o “amino” se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>, en el que ninguno, uno o dos de los hidrógenos puede estar sustituido por un sustituyente adecuado como se describe aquí, tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, y similar.

35 Una “amida” o “amido” se refiere a un grupo que tiene un carbonilo enlazado a un átomo de nitrógeno, tal como -C(O)NH<sub>2</sub>, en el que ninguno, uno o dos de los hidrógenos puede estar sustituido por un sustituyente adecuado como se describe aquí, tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, y similar.

40 “-SR” se refiere a un grupo R anexado al resto molecular parental a través de un átomo de azufre, en el que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo. Los ejemplos representativos de “-SR” incluyen, pero no se limitan a, etanotiol, 3-metil-1-butanotiol, feniltiol, y similares.

“Cicloalquilo”, como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos o más. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

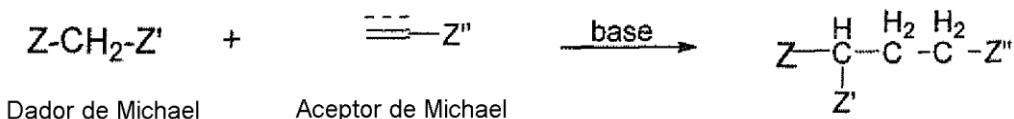
45 “Cicloalquenilo”, como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico insaturado que contiene de 3 a 8 carbonos o más, y que tiene uno o más dobles enlaces.

“Cicloalquinilo”, como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico insaturado que contiene de 3 a 8 carbonos o más, y que tiene uno o más triples enlaces.

50 “Electrófilo”, como se usa aquí, se refiere a un grupo que tiene densidad electrónica reducida, que comprende típicamente un átomo de carbono que está enlazado directamente a un átomo más electronegativo, tal como oxígeno, nitrógeno o halo. Los electrófilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, diazometano, trimetilsilildiazometano, diazometano, trimetilsilildiazometano, haluros de alquilo, tales como, por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro de bencilo, y similares, triflatos de alquilo, tales como, por ejemplo, triflato de metilo y similares,

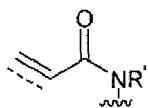
alquilsulfonatos, tales como, por ejemplo, toluenosulfonato de etilo, metanosulfonato de butilo, y similares, haluros de acilo, tales como, por ejemplo, cloruro de acetilo, bromuro de benzoílo, y similares, anhídridos de ácido, tales como, por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido succínico, anhídrido maleico, y similares, isocianatos, tales como, por ejemplo, isocianato de metilo, isocianato de fenilo, y similares, isotiocianatos, tales como, por ejemplo, isotiocianato de metilo, isotiocianato de fenilo, y similares, cloroformiato, tales como, por ejemplo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de bencilo, y similares, haluros de sulfonilo, tales como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, fluoruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, y similares, haluros de sililo, tales como, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butildimetsiloso, y similares, haluros de fosforilo, tales como, por ejemplo, clorofosfato de dimetilo, y similares, epóxidos tales como, por ejemplo, 2-metiloxirano, aziridinas, tales como, por ejemplo, 2-metilaziridina, alfa-halocetona, tal como, por ejemplo, 1-cloro-2-propanona, compuestos carbonílicos alfa-beta-insaturados, tales como, por ejemplo, acroleína, metil vinil cetona, cinamaldehído, N,N-dimetilacrilamida, y similares, y compuestos carbonílicos gamma-halo-alfa-beta-insaturados, tales como, por ejemplo, (E)-6-clorohex-4-en-3-ona. En algunas realizaciones los electrófilos son alfa-halocetonas, isotiocianatos, epóxidos, aziridinas, haluros de sulfonilo, o carbonilos alfa-beta-insaturados.

- 15 En algunas realizaciones, el electrófilo es un aceptor de Michael. Como se sabe en la técnica, un "aceptor de Michael" es un alqueno o alquino de la forma  $\text{---Z}''$ ; en la que Z comprende un grupo extractor de electrones, incluyendo, pero sin limitarse a, CHO, COR, COOR, CONRR', CONROR', CN, NO<sub>2</sub>, SOR, SO<sub>2</sub>R. R puede ser H, alquilo, o arilo; en los que R' es alquilo, alquenilo, alcoxi o arilo. En otra realización, las azodicarboxamidas y las quinonas son aceptores de Michael. Véase, Santos, M.M.M. y Moreira, R., Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 7:1040-1050, 2007. Un ejemplo de la reacción de Michael se representa en el esquema a continuación:



- 25 en la que los grupos extractores de electrones Z, Z' y Z'' son como se describen anteriormente. En algunas realizaciones, los aceptores de Michael son compuestos carbonílicos alfa-beta-insaturados, incluyendo, pero sin limitarse a, amidas alfa-beta-insaturadas, cetonas alfa-beta-insaturadas, ésteres alfa-beta-insaturados, alquilcarbonilos conjugados, y nitrilos alfa-beta-insaturados.

"Amida alfa-beta-insaturada" o "amida insaturada", como se usa aquí, se refiere a una amida que comprende un alqueno o alquino enlazado directamente al grupo carbonilo de la amida, y se representa mediante la estructura



en la que R' es hidrógeno o alquilo.

- 30 "Heteroátomo" se refiere a O, S o N.

"Heterociclo" o "heterociclito", como se usa aquí, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico, que contiene al menos un heteroátomo en el anillo.

- 35 El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 3 o 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 5 miembros que contiene cero o un doble enlace, y de uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. En algunas realizaciones, el heterociclo es un anillo de 6, 7 u 8 miembros que contiene cero, uno o dos dobles enlaces, y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, dihidropiranilo (incluyendo 3,4-dihidro-2H-piran-6-il), 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropuranilo, tetrahidropiranilo (incluyendo tetrahidro-2H-piran-4-il), tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinsulfona), tiopiranilo, y tritanilo.

- 40 Los heterociclos bicíclicos de la presente invención se pueden exemplificar mediante un heterociclo monocíclico condensado a un grupo arilo, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-

benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo.

El heterociclo trícílico es un heterociclo bicíclico condensado con un grupo arilo, o un heterociclo bicíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado con un cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado con un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos trícílicos incluyen, pero no se limitan a, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo, y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tienilo.

En los heteroarilo y heterociclos anteriores, los átomos de nitrógeno o de azufre pueden estar opcionalmente oxidados en diversos estados de oxidación. En un ejemplo específico, el grupo S(O)<sub>0-2</sub> se refiere a -S- (sulfuro), -S(O)- (sulfóxido), y -SO<sub>2</sub>- (sulfona), respectivamente. Por conveniencia, los nitrógenos, particular pero no exclusivamente, aquellos definidos como nitrógenos aromáticos anulares, pretenden incluir aquellos que corresponden a las formas de N-óxido.

"Sal farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a sales de adición de ácidos o sales de adición de bases de los compuestos de la presente descripción. Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retenga la actividad del compuesto parental y no proporcione ningún efecto excesivamente perjudicial o indeseable en un sujeto al que se le administra y en el contexto en el que se administra. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, complejas y sales metálicas de ácidos tanto inorgánicos como carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales metálicas tales como sales de aluminio, calcio, hierro, magnesio, y sales complejas. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos tales como acético, aspártico, alquilsulfónico, arilsulfónico, axetilo, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, butírico, edetato cálcico, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, edisílico, estólrico, esílico, fórmico, fumárico, glucéptico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorcinoico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, metilnítrico, metilsulfúrico, mágico, mucónico, napsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometanosulfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, ftálico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico, teólico, toluenosulfónico, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de aminoácidos, incluyendo, pero sin limitarse a, cisteína. Los métodos para producir compuestos como sales son conocidos por aquellos de pericia en la técnica (véanse, por ejemplo, Stahl et al., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH; Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002; Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 66: 1, 1977).

Excepto que se indique de otro modo, la nomenclatura usada para describir grupos o restos químicos como se usan aquí sigue la convención en la que, leyendo el nombre de izquierda a derecha, el punto de unión al resto de la molécula está en el lado derecho del nombre. Por ejemplo, el grupo "arilalquilo de C<sub>1-6</sub>" está unido al resto de la molécula en el extremo alquílico.

Excepto que se indique de otro modo, cuando un grupo químico se describe mediante su fórmula química, incluyendo un resto de enlace terminal indicado mediante "-", se entenderá que la unión se lee de derecha a izquierda. Por ejemplo, -C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub> está unido al resto de la molécula en el extremo carbonílico.

Excepto que se establezca de otro modo, las estructuras representadas aquí también pretenden incluir todas las formas enantiométicas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de dobles enlaces (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantiométicas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. Excepto que se establezca de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, excepto que se establezca de otro modo, todas las formas rotámeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Excepto que se señale de otro modo, las estructuras representadas aquí también pretenden incluir compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución del hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

"Isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por tanto el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos. Se entenderá, sin embargo, que algunos isómeros o racematos u otras mezclas de isómeros pueden exhibir más actividad que otros. "Estereoisómeros" se refiere a isómeros que difieren solamente en la disposición espacial de los átomos. "Diastereoisómeros" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí. "Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

En algunas realizaciones, los compuestos enantioméricos mostrados aquí pueden ser isómeros "enantioméricamente puros" que comprenden sustancialmente un único enantiómero, por ejemplo mayor o igual a

90%, 92%, 95%, 98%, o 99%, o igual a 100% de un único enantiómero.

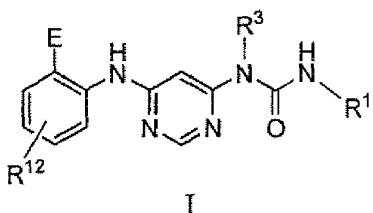
En algunas realizaciones, los compuestos enantioméricos mostrados aquí pueden ser estereoquímicamente puros. "Estereoquímicamente puro", como se usa aquí, significa un compuesto o composición del mismo que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo una composición estereoquímicamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoquímicamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de diastereómeros, y sustancialmente libre del enantiómero opuesto, del compuesto. Un compuesto estereoquímicamente puro típico comprende más de alrededor de 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de alrededor de 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferible más de alrededor de 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Véase, por ejemplo, la patente US nº 7.189.715.

"R" y "S", como términos que describen isómeros, son descriptores de la configuración estereoquímica en un átomo de carbono sustituido asimétricamente. La designación de un átomo de carbono sustituido asimétricamente como "R" o "S" se realiza aplicando las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog, como es bien conocidos por los expertos en la técnica, y se describe en las Reglas de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) para la Nomenclatura de Química Orgánica. Sección E, Estereoquímica.

"Exceso enantiomérico" (ee) de un enantiómero es [(la fracción en moles del enantiómero principal) menos (la fracción en moles del enantiómero minoritario)] x 100.

#### B. Compuestos

Se proporciona aquí como agentes activos según algunas realizaciones un compuesto de Fórmula I:



25

en la que:

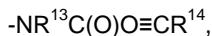
$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en: alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>alquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>10</sup>heterocicilalquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>10</sup>arilalquilo de C<sub>1-6</sub>, y R<sup>10</sup>heteroarilalquilo de C<sub>1-6</sub>, en los que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo de C<sub>1-6</sub>;

30

E se selecciona del grupo que consiste en:



y



35

en las que R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y metilo, y R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, metilo, fluoro y cloro;

40

$R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterociclico, -C(O)heterociclico R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterocicilalquilo de C<sub>1-6</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>alquilo de C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>alcoxi de C<sub>1-6</sub>, en los que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo de C<sub>1-6</sub>, -C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo; y

$R^1$  es fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido 2, 3, o 4 veces con halo o alcoxi de C<sub>1-6</sub> seleccionado independientemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

En algunas realizaciones,  $R^3$  es alquilo de C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: metilo, metoxietilo, 4-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, bencilo, N,N-dimetilaminopropilo, 3-metilisoxazol-5-il-metilo, y 4-metilpiperazin-1-il-propilo.

En algunas realizaciones, E es -NR<sup>13</sup>C(O)CH=CHR<sup>15</sup> o -NR<sup>13</sup>C(O)CF=CH<sub>2</sub>, en los que R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son como se han definido anteriormente. En algunas realizaciones, E es -NHC(O)CH=CH<sub>2</sub>.

- 5 En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, N,N-dimetilaminoetilo, piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-il-metilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminopropilo, piperidin-4-ilo, morfolino, 3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo, N,N-dimetilaminoetoxi, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, hidroxietoxi, metoxietoxi, hidroximetilo, metoximetilo, 2-metoxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-aminopropilo, 4-metilpiperazin-1-il-carbonilo, 4-etilpiperazin-1-il-carbonilo, 4-[2-propil]piperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, N-metil-N-hidroxietil-amino, N,N-dimetilamido, y 4-(2-aminoetil)piperazin-1-ilo.
- 10

En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterociclico, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterociclicialquilo de C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>alquilo de C<sub>1-6</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, en los que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que

15

consiste en: hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, -C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>1-6</sub>-sulfónico.

En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterociclico, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido anteriormente.

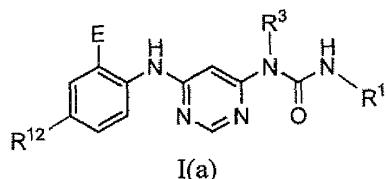
En algunas realizaciones, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterociclico es R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>piperazinilo, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es 4-etilpiperazin-1-ilo.

- 20 En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> no es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Formula I(a):



en la que R<sup>3</sup>, E, R<sup>12</sup> y R<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente,

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### C. Formulaciones farmacéuticas

Los agentes activos de la presente invención se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar formulaciones farmacéuticas de los mismos. La elección particular del portador y la formulación dependerá de la vía particular de administración para la que está destinada la composición.

- 30 "Portador farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polietilenglicol, y grasa de lana.
- 35

Las composiciones de la presente invención pueden ser adecuadas para la administración parenteral, oral, por pulverización mediante inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, o de reservorio implantado, etc. En algunas realizaciones, la formulación comprende ingredientes que proceden de fuentes naturales o no naturales. En algunas realizaciones, la formulación o portador se puede proporcionar en forma estéril. Los ejemplos no limitantes de un portador estéril incluyen agua libre de endotoxinas o agua libre de pirógenos.

40

El término "parenteral", como se usa aquí, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En realizaciones particulares, los compuestos se administran intravenosamente, oralmente, subcutáneamente, o vía administración intramuscular. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril

45

también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos como disolvente o medio de suspensión.

5 Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxetiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersantes de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Para los fines de la formulación, también se pueden usar otros tensioactivos usados habitualmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras, farmacéuticamente aceptables.

10 Para la administración oral, un compuesto o sal se puede proporcionar en una forma de dosificación oral aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores usados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se pueden añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se puede combinar con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, 20 también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. Además, también se pueden añadir conservantes. Los ejemplos adecuados de conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como disolventes, por ejemplo etanol, propilenglicol, alcohol bencílico, clorobutanol, sales de amonio cuaternario, y parabenos (tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, etc.).

25 D. Sujetos y métodos de uso

Los agentes activos de la presente invención se pueden usar para tratar carcinoma hepatocelular.

“Tratamiento”, “tratar”, “tratando” se refieren a revertir, aliviar, retrasar el comienzo de, inhibir el progreso de, o de otro modo mejorar una enfermedad o trastorno como se describe aquí. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se han desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del comienzo de los síntomas (por ejemplo a la luz de un historial de síntomas, y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se puede continuar después de que se resuelvan los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su reaparición.

35 “Paciente” o “sujeto”, como se usa aquí, significa un sujeto animal, preferiblemente un sujeto mamífero, y particularmente sujetos humanos (incluyendo tanto sujetos machos como hembras, e incluyendo sujetos neonatos, lactantes, jóvenes, adolescentes, adultos y geriátricos). Los sujetos también pueden incluir otros sujetos mamíferos (por ejemplo, perro, gato, caballo, vaca, oveja, cabra, mono, pájaro, etc.), para fines de laboratorio o veterinarios.

En algunas realizaciones, el tratamiento se proporciona a un sujeto que tiene carcinoma hepatocelular con estado alterado de FGFR4 y/o FGF19 (factor 19 de crecimiento de fibroblastos).

40 En algunas realizaciones, el tratamiento puede incluir o se puede llevar a cabo junto con el análisis del estado de FGFR4 y/o FGF19 en una muestra biológica que contiene células de dicho carcinoma hepatocelular, y si dicho carcinoma hepatocelular exhibe una alteración de FGFR4 y/o FGF19, tratar a un sujeto con una cantidad eficaz de tratamiento de un agente activo como se describe aquí.

45 “Estado alterado”, como se usa aquí con referencia a FGFR4 y/o FGF19, incluye una expresión incrementada de los mismos (por ejemplo, mayores niveles del ARNm, o mayores niveles de la proteína), mayor número de copias en el genoma, y/o mayor actividad de la proteína codificada como resultado de mutación, etc., en comparación con un tejido no canceroso correspondiente. En algunas realizaciones, el estado alterado de FGFR4 y/o FGF19 incluye mutaciones génicas y/o de la proteína codificada que dan como resultado un incremento en la actividad o que están asociadas de otro modo con una forma más agresiva de carcinoma hepatocelular.

50 “Expresión” de FGFR4 y/o FGF19 significa que un gen que lo codifica es transcrita, y preferiblemente, traducido. Típicamente, la expresión de una región codificante dará como resultado la producción del polipéptido codificado.

Las proteínas FGFR4 y FGF19 son conocidas, y su estado y/o expresión alterados se pueden medir usando técnicas estándar en la técnica, por ejemplo análisis genómico de mutaciones o de aberraciones del número de copias, tal como mediante amplificación de ácido nucleico, análisis de secuencias, y/o técnicas a base de hibridación, análisis de la expresión del ARN, tal como transferencia Northern o qRT-PCR, transferencia western u otra inmunotransferencia o inmunoensayo, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), etc.

A fin de que la invención descrita aquí se pueda entender más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Se debería entender que estos ejemplos son para fines ilustrativos solamente, y no se deben interpretar como limitantes.

## EJEMPLOS

5 General:

El calentamiento con microondas se realizó usando un microondas Biotage Emrys Liberator o Initiator. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando un Isco Rf200d. La eliminación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador giratorio Büchi o un evaporador centrífugo Genevac. La LC/MS preparativa se realizó usando un autopurificador Waters y una columna de 19 x 100mm XTerra 5 micrómetros MS C18 en condiciones de fase móvil ácida. Los espectros de RMN se registraron usando un espectrómetro Varian 400 MHz.

Cuando el término "inerte" se usa para describir un reactor (por ejemplo, una vasija de reacción, matraz, reactor de vidrio, y similar), se quiere decir que el aire en el reactor se ha sustituido por un gas inerte seco o esencialmente libre de humedad (tal como nitrógeno, argón, y similar).

15 A continuación se exponen los métodos generales y partes experimentales para preparar compuestos de la presente invención. En ciertos casos, un compuesto particular se describe a título de ejemplo. Sin embargo, se apreciará que en cada caso se preparó una serie de compuestos de la presente invención según los esquemas y experimentos descritos más abajo.

Condiciones de HPLC preparativa para la purificación de compuestos diana

Condiciones de cromatografía:

20 Instrumento: Waters 2767-SQD Mass trigger Prep System

Columna: Waters Xbridge C18 150 mm \* 19 mm \* 5  $\mu\text{m}$

Detector: VWD SQD

Caudal: 15 ml/min.

Tiempo de gradiente:

| Tiempo (min.) | B% |
|---------------|----|
| 0             | 5  |
| 7,5           | 70 |
| 8             | 95 |
| 11            | 95 |

25

Fase móvil representativa:

1)

Fase móvil: A: 0,1% de TFA en agua

Fase móvil: B: ACN

30 2)

Fase móvil: A: 0,1% de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua

Fase móvil: B: ACN

3)

Fase móvil: A: 0,1% de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en agua

35 Fase móvil: B: ACN

4)

Fase móvil: A: 0,1% de NH<sub>4</sub>OH en agua

Fase móvil: B: ACN

Definiciones: Las siguientes definiciones tienen los significados indicados:

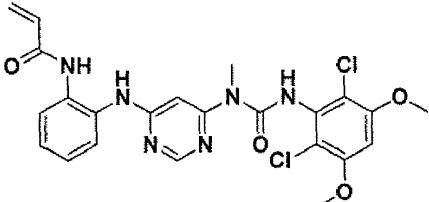
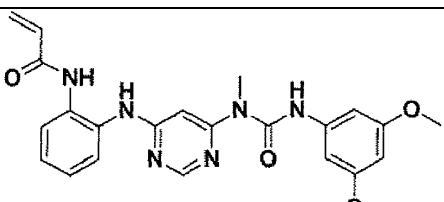
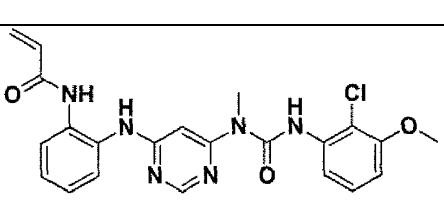
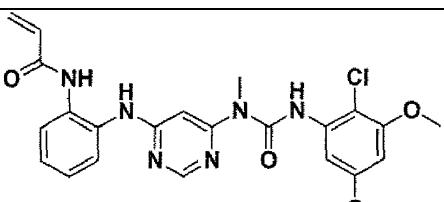
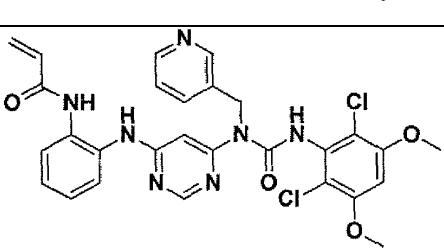
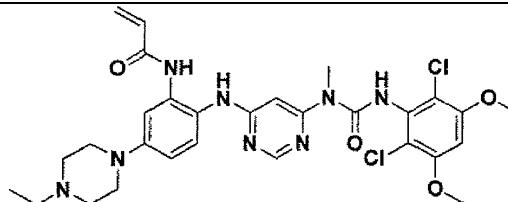
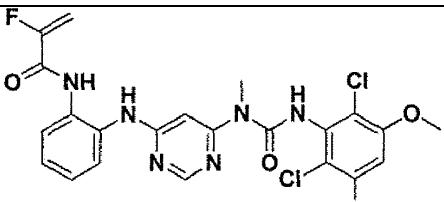
|    |   |
|----|---|
| 5  | ACN: Acetonitrilo   |
|    | Boc <sub>2</sub> O: Dicarbonato de di-terc-butilo   |
|    | Brettphos: 2-(Diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo                  |
|    | tBuONa: Terc-butóxido de sodio  |
|    | CH <sub>3</sub> I: Yodometano   |
| 10 | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : Carbonato de cesio  |
|    | DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida  |
|    | DCM: Diclorometano  |
|    | DIEA: N,N-diisopropiletilamina  |
|    | DIPEA: N,N-diisopropiletilamina   |
| 15 | DMAP: 4-(Dimetilamino)piridina  |
|    | DME: Éter dimetílico  |
|    | DMF: Dimetilformamida   |
|    | DMSO: Dimetilsulfóxido  |
|    | EGTA: Ácido etilenglicol tetraacético   |
| 20 | ESI-MS: Espectrometría de masas con ionización por electropulverización                             |
|    | EtOH: Etanol  |
|    | HATU: 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-trizolo[4,5-b]piridinio |
|    | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> : Ácido sulfúrico  |
|    | iPrOH: Isopropanol  |
| 25 | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : Carbonato de potasio   |
|    | KHMDS: Bis(trimetilsilil)amiduro de potasio   |
|    | KOH: Hidróxido potásico   |
|    | LCMS: Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas   |
|    | MeOH: Metanol   |
| 30 | MsCl: Cloruro de metanosulfonilo  |
|    | NaBH <sub>3</sub> CN: Cianoborohidruro de sodio   |
|    | NaBH(OAc) <sub>3</sub> : Triacetoxiborohidruro de sodio   |
|    | NH <sub>4</sub> Cl: Cloruro de amonio   |
|    | NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> : Bicarbonato de amonio  |
| 35 | Nal: Yoduro de sodio  |
|    | NaNO <sub>3</sub> : Nitrato de sodio  |
|    | NaOAc: Acetato de sodio   |

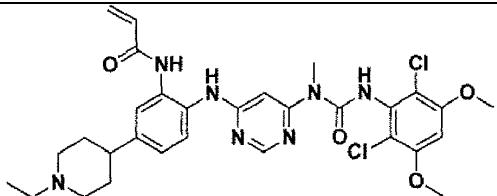
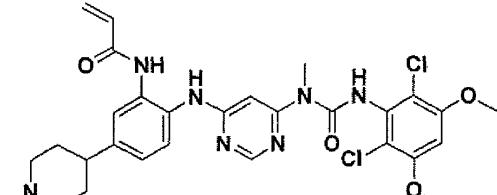
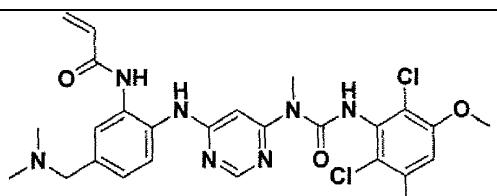
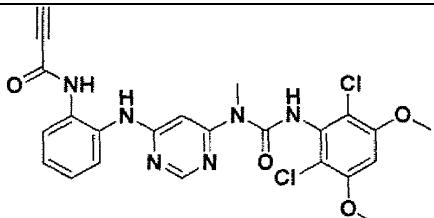
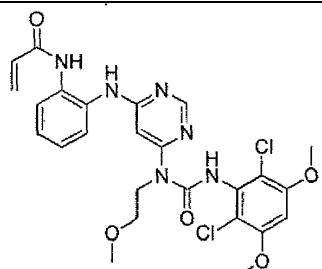
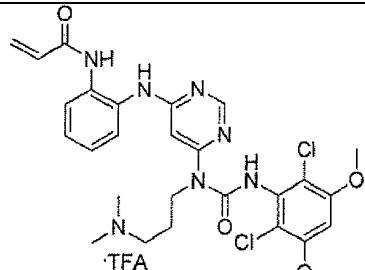
|    |  |
|----|--|
|    | nBuOH: n-Butanol   |
|    | prep-HPLC: Cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa   |
|    | prep-TLC: Cromatografía de capa fina preparativa   |
|    | TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio   |
| 5  | TBDMS-CL: Cloruro de terc-butildimetilsililo   |
|    | TBSCl: Cloruro de terc-butildimetilsililo  |
|    | TBSOTf: Trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo  |
|    | TEA: Trietilamina  |
|    | TESCl: Clorotriethylsilano   |
| 10 | TFA: Ácido trifluoroacético  |
|    | THF: Tetrahidrofurano  |
|    | Ti(O <sup>+</sup> Pr) <sub>4</sub> : Isopropóxido de titanio   |
|    | TLC: Cromatografía de capa fina  |
|    | PPTS: p-Toluenosulfonato de piridinio  |
| 15 | PE: Éter de petróleo   |
|    | PEG: Poli(etilenglicol)  |
|    | PtO <sub>2</sub> : Dióxido de platino  |
|    | EtOAc: Acetato de etilo  |
|    | Pd/C: Paladio (0) sobre carbono  |
| 20 | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> : Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)   |
|    | Pd(dppf) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)  |
|    | Ruphos: 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo   |
|    | Xantphos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno   |
| 25 | Materiales: Los siguientes compuestos están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar de varias formas bien conocidas por alguien experto en la técnica de síntesis orgánica. Más específicamente, los compuestos descritos se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas aquí. En la descripción de los métodos sintéticos descritos más abajo, se ha de entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento, y procedimientos de tratamiento, se pueden escoger para que sean las condiciones estándar para esa reacción, excepto que se indique de otro modo. Un experto en la técnica de síntesis orgánica ha de entender que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debería ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán manifiestos para un experto en la técnica, y por lo tanto se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos. |
| 30 |  |
| 35 |  |

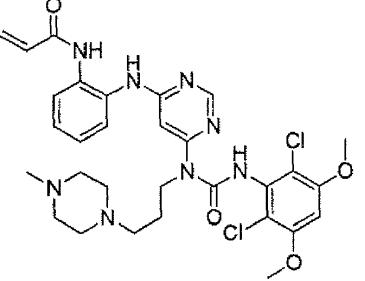
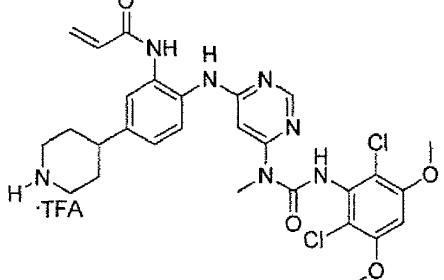
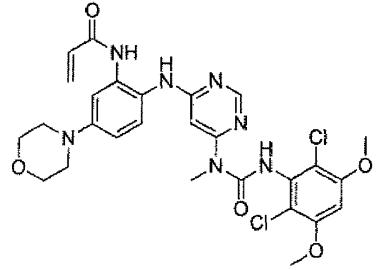
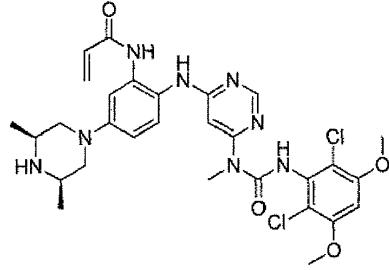
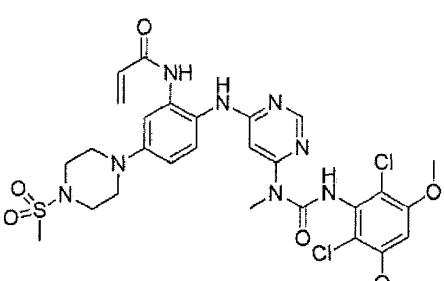
Síntesis y ensayo de compuestos ejemplares

Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon mediante los Procedimientos de 2A-2L.

TABLA 1

| Estructura  | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|---|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    | 100          | <0,001                      | >10,0                       |
|    | 102          | 0,853                       | >10,0                       |
|   | 103          | 0,673                       | >10,0                       |
|  | 105          | 0,201                       | >10,0                       |
|  | 107          | <0,001                      | 0,720                       |
|  | 108          | <0,001                      | 0,173                       |
|  | 110          | 0,027                       | >50,0                       |

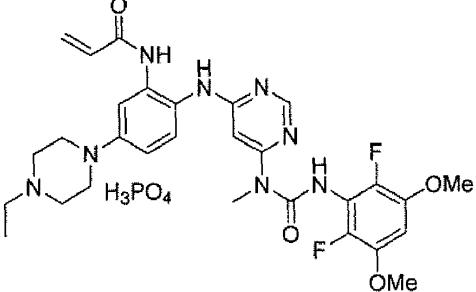
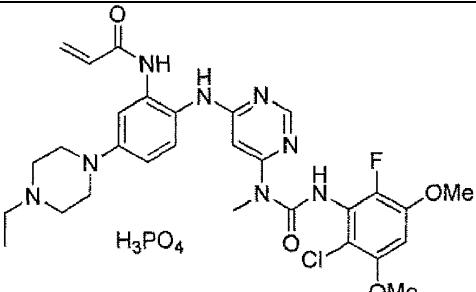
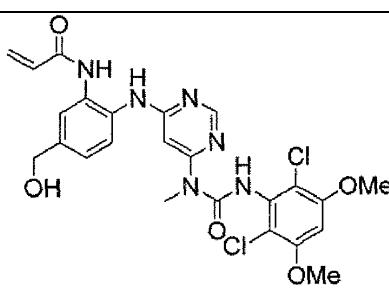
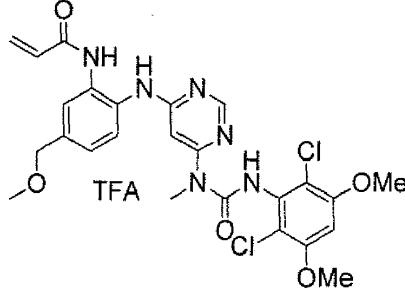
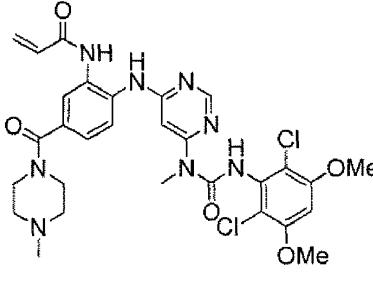
| Estructura  | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|---|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    | 111          | <0,001                      | 1,280                       |
|    | 112          | <0,001                      | 2,600                       |
|    | 113          | <0,001                      | 0,621                       |
|  | 114          | <0,001                      | 0,042                       |
|  | 116          | 0,004                       | >20,0                       |
|  | 120          | <0,001                      | 1,190                       |

| Estructura  | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|---|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    | 121          | <0,001                      | 1,020                       |
|    | 122          | <0,001                      | 0,324                       |
|   | 123          | <0,001                      | 3,890                       |
|  | 124          | <0,001                      | 0,164                       |
|  | 125          | <0,001                      | 2,860                       |

| Estructura | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            | 126          | <0,001                      | 0,601                       |
|            | 127          | <0,001                      | 3,200                       |
|            | 128          | 0,033                       | 1,680                       |
|            | 129          | 0,063                       | >10,0                       |
|            | 130          | 0,002                       | >10,0                       |

| Estructura | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            | 131          | <0,001                      | 1,170                       |
|            | 132          | < 0,001                     | 0,495                       |
|            | 133          | 0,004                       | >10,0                       |
|            | 135          | < 0,001                     | 2,027                       |
|            | 136          | < 0,001                     | 0,112                       |

| Estructura | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            | 137          | < 0,001                     | >10,0                       |
|            | 139          | 0,006                       | >20,0                       |
|            | 140          | < 0,001                     | >20,0                       |
|            | 141          | 0,002                       | >20,0                       |
|            | 142          | < 0,001                     | >10,0                       |

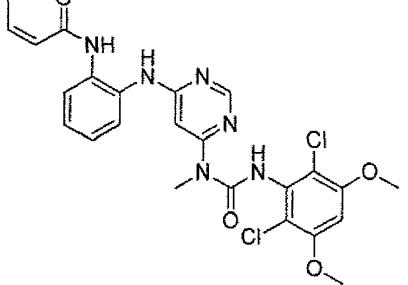
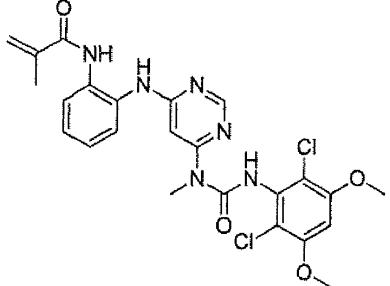
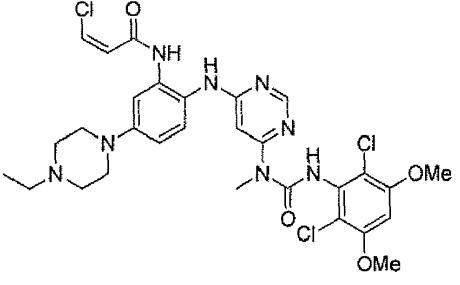
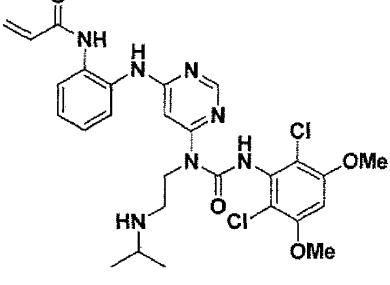
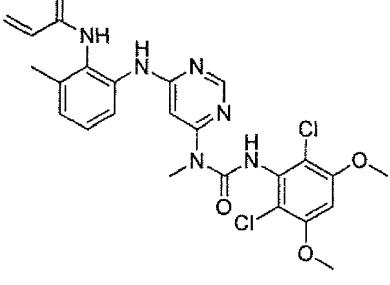
| Estructura  | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|---|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    | 143          | 0,010                       | 0,155                       |
|    | 144          | < 0,001                     | 0,105                       |
|   | 145          | < 0,001                     | 2,190                       |
|  | 147          | < 0,001                     | 5,940                       |
|  | 148          | < 0,001                     | 6,440                       |

| Estructura | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            | 149          | < 0,001                     | 7,700                       |
|            | 150          | < 0,001                     | 2,290                       |
|            | 151          | < 0,001                     | 0,197                       |
|            | 152          | 0,014                       | 0,297                       |
|            | 154          | < 0,001                     | 0,777                       |

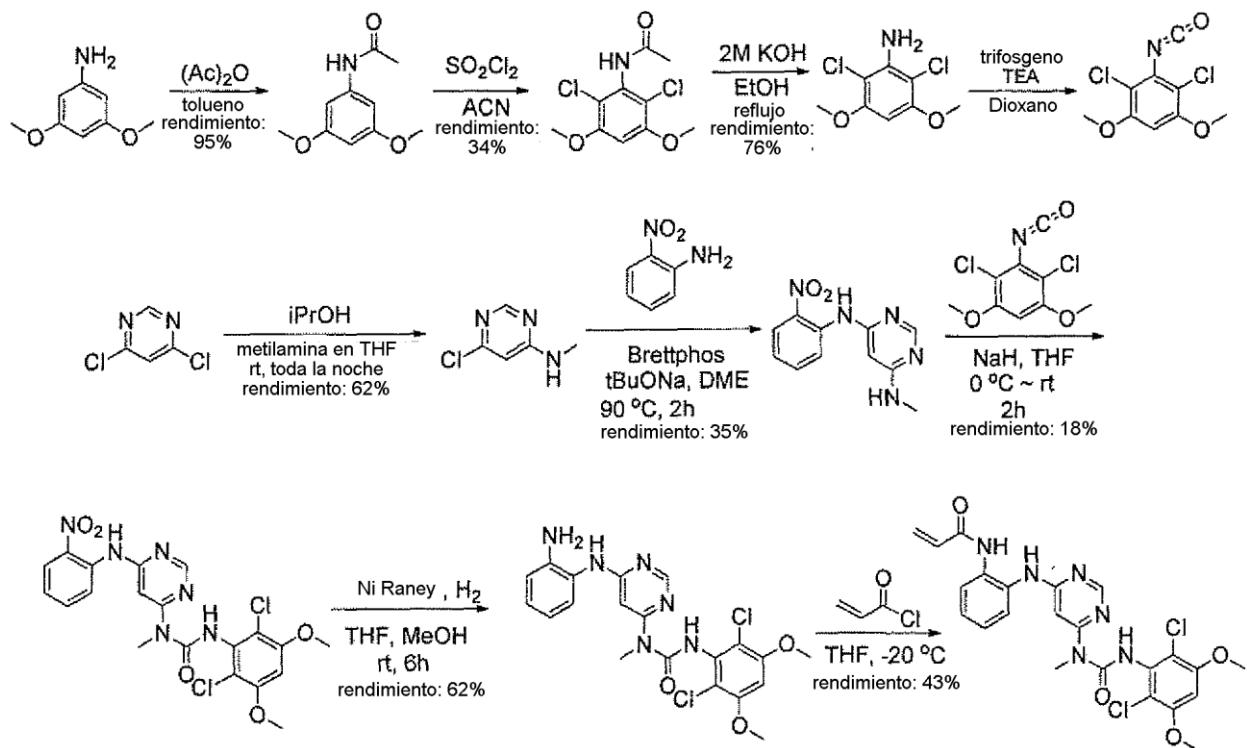
| Estructura | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            | 155          | < 0,001                     | 8,030                       |
|            | 156          | < 0,001                     | 1,950                       |
|            | 157          | < 0,001                     | 0,131                       |
|            | 158          | < 0,001                     | 2,152                       |
|            | 159          | < 0,001                     | 0,115                       |
|            | 160          | < 0,001                     | 0,660                       |

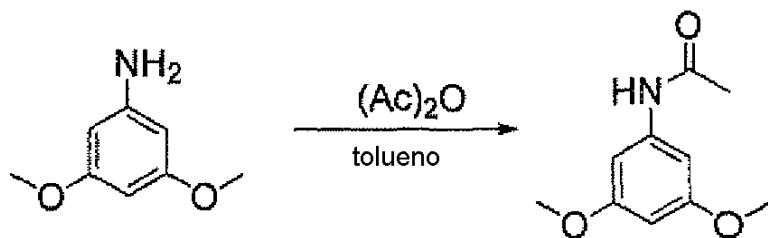
| Estructura | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            | 161          | < 0,001                     | 2,694                       |
|            | 162          | < 0,001                     | >10,0                       |
|            | 163          | < 0,001                     | 0,519                       |
|            | 164          | < 0,001                     | 3,510                       |
|            | 165          | < 0,001                     | 7,370                       |

| Estructura | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            | 166          | < 0,001                     | 4,920                       |
|            | 167          | < 0,001                     | > 10,0                      |
|            | 168          | < 0,001                     | 1,030                       |
|            | 170          | 0,008                       | > 10,0                      |
|            | 171          | 0,003                       | 3,920                       |

| Estructura  | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|---|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    | 172          | 0,011                       | 7,370                       |
|    | 175          | 0,015                       | > 10,0                      |
|   | 181          | < 0,001                     | 0,224                       |
|  | 183          | 0,180                       | 6,210                       |
|  | 184          | 0,089                       | 6,475                       |

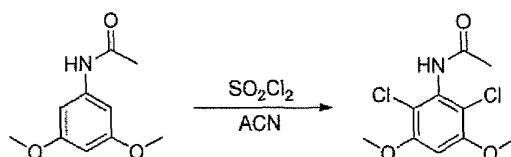
| Estructura | Compuesto nº | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
|            | 185          | 0,013                       | >10,0                       |
|            | 186          | 0,345                       | >10,0                       |

**Procedimiento 2A: Ejemplo - 100**



a. N-(3,5-Dimetoxi-fenil)-acetamida

A una disolución de 3,5-dimetoxi-fenilamina (20 g, 0,131 moles) en tolueno (110 ml) se añadió anhídrido acético (14 g, 0,137 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió PE (55 ml), el precipitado se filtró y se lavó con PE (100 ml) para obtener el compuesto del título (24,2 g, rendimiento: 95%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,16 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 6,23 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 7,20 (s, 1H).



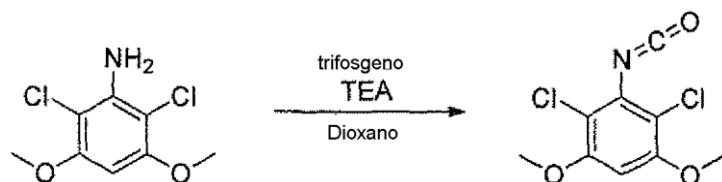
b. N-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida

A una disolución de N-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (5 g, 25,6 mmoles) en ACN (75 ml) se añadió cloruro de sulfurilo (6,9 g, 51,2 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a esta temperatura y se paralizó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (40 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 34%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,25 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 6,54 (s, 1H), 6,90 (s, 1H).



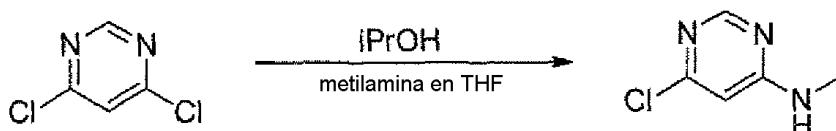
c. 2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamina

Una disolución de N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (3,6 g, 13,7 mmoles) en EtOH (130 ml) y KOH (2M, 75 ml) se calentó a refluro durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ , y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento: 76%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90 (s, 6H), 4,57 (s a, 2H), 6,05 (s, 1H).



d. 2,4-Dicloro-3-isocianato-1,5-dimetoxi-benceno

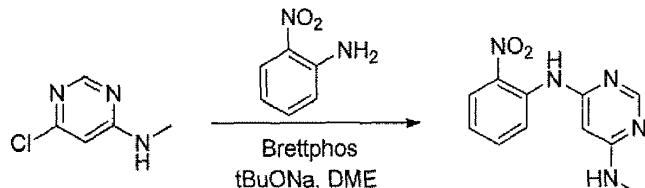
Una mezcla de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenilamina (500 mg, 2,25 mmoles), trifosgeno (335 mg, 1,12 mmoles) y TEA (342 mg, 3,38 mmoles) en dioxano (15 ml) se calentó hasta  $130^\circ\text{C}$  durante 2 horas en microondas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM para obtener el compuesto del título (450 mg, rendimiento: 80%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,92 (s, 6H), 6,42 (s, 1H).



e. (6-Chloro-pirimidin-4-il)-metil-amina

A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (7,45 g, 50 mmoles) en iPrOH (50 ml) se añadió una disolución de metilamina en THF (2M, 30 ml, 60 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM:EtOAc = 6:1~1:1 para obtener el compuesto del título (4,4 g, rendimiento: 62%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,96 (d, 3H), 5,22-5,36 (s a, 1H), 6,35 (s, 1H), 8,35 (s, 1H); MS (ESI): 144 [M+H]<sup>+</sup>.

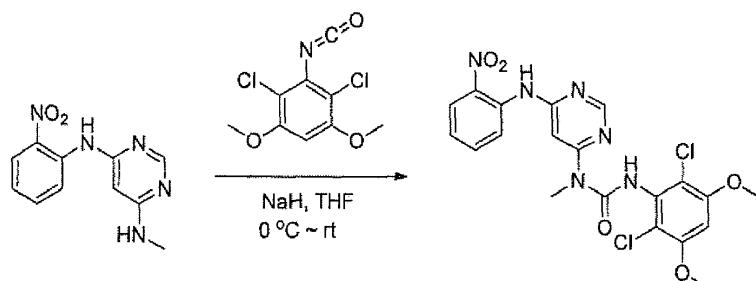
5 RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,96 (d, 3H), 5,22-5,36 (s a, 1H), 6,35 (s, 1H), 8,35 (s, 1H); MS (ESI): 144 [M+H]<sup>+</sup>.



f. N-Metil-N'-(2-nitro-fenil)-pirimidin-4,6-diamina

Una mezcla de (6-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina (1 g, 7 mmoles), 2-nitro-fenilamina (965 mg, 7 mmoles), Brettphos (279 mg, 0,35 mmoles) y tBuONa (2 g, 21 mmoles) en DME (50 ml) se calentó hasta 90°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM:EtOAc = 10:1~1:1 para obtener el compuesto del título (600 mg, rendimiento: 35%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,94 (d, 3H), 4,99 (s a, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,91 (s, 1H); MS (ESI): 246 [M+H]<sup>+</sup>.

10

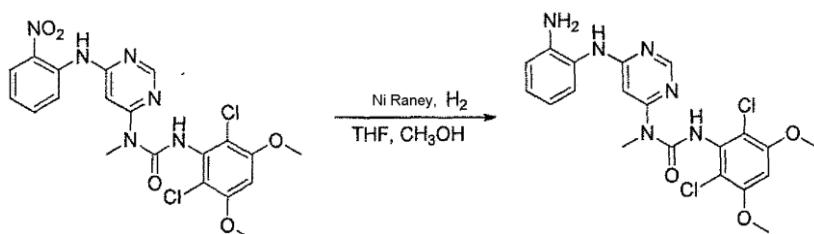


15

g. 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-[6-(2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-urea

A una disolución de N-metil-N'-(2-nitro-fenil)-pirimidin-4,6-diamina (150 mg, 0,61 mmoles) en THF (15 ml) se añadió NaH (60%, 60 mg, 1,5 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 2,4-dicloro-3-isocianato-1,5-dimethoxy-benceno (180 mg, 0,73 mmoles) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (2 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con DCM:EtOAc = 6:1~1:1 para obtener el compuesto del título (54 mg, rendimiento: 18%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 3,38 (s, 3H), 3,93 (s, 6H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 11,78 (s, 1H); MS (ESI): 493 [M+H]<sup>+</sup>.

20

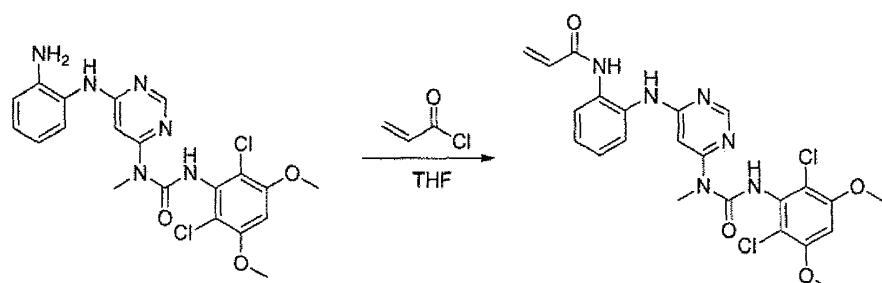


25

h. 1-[6-(2-Amino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea

30

A una disolución de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-1-[6-(2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-urea (50 mg, 0,1 mmoles) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se añadió níquel Raney (suspensión en agua) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (38 mg, rendimiento: 82%), que se usó directamente en la etapa siguiente. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,28 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 5,86 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,78-6,87 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 12,62 (s, 1H); MS (ESI): 463 [M+H]<sup>+</sup>.

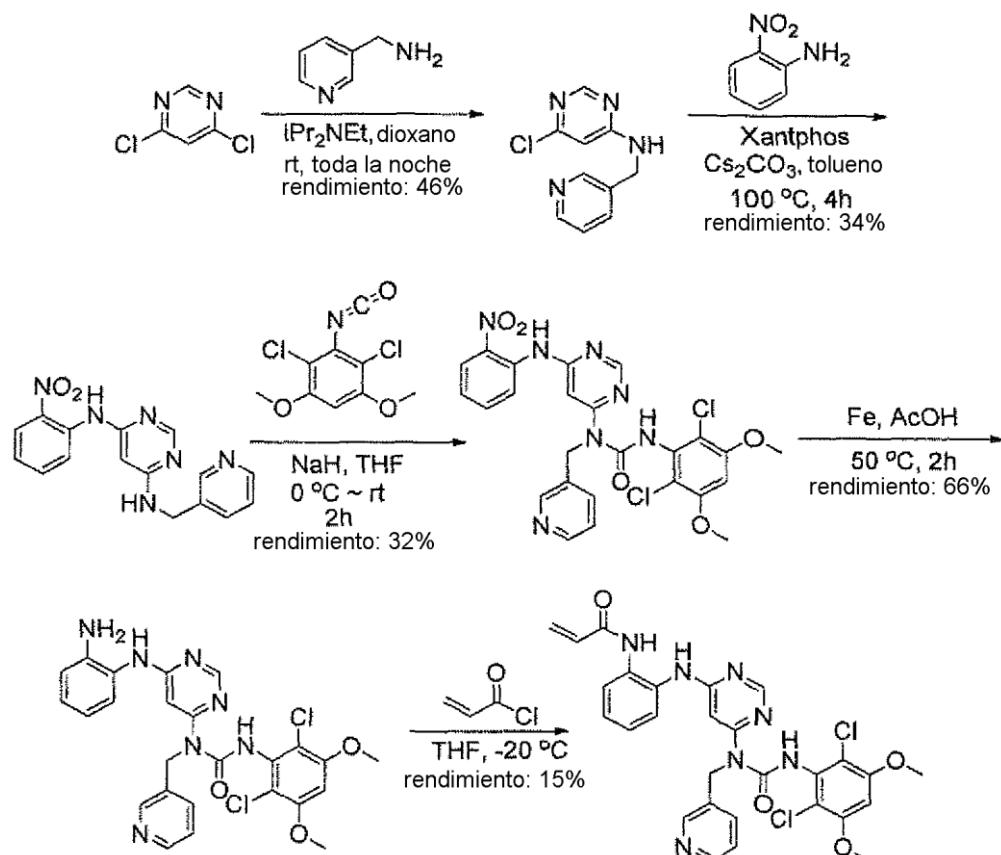


i. N-(2-{6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida

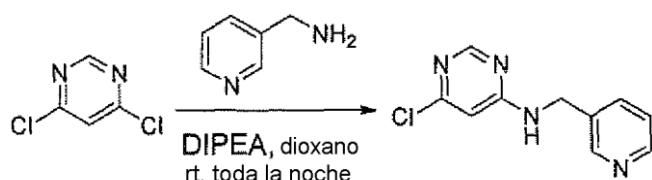
A una disolución de 1-[6-(2-amino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea (25 mg, 0,05 mmoles) en THF (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de acriloilo en THF (20 mg/ ml, 0,5 ml, 0,1 mmoles) a -10°C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se añadió MeOH (1 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante TLC prep. para obtener el compuesto del título (12 mg, rendimiento: 43%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,26 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 5,74 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,66-7,68 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 11,99 (s, 1H); MS (ESI): 517 [M+H]<sup>+</sup>.

5 10 Los compuestos 102, 103 y 105 se sintetizaron de una manera similar como el compuesto 100.

**Procedimiento 2B: Ejemplo - 107**



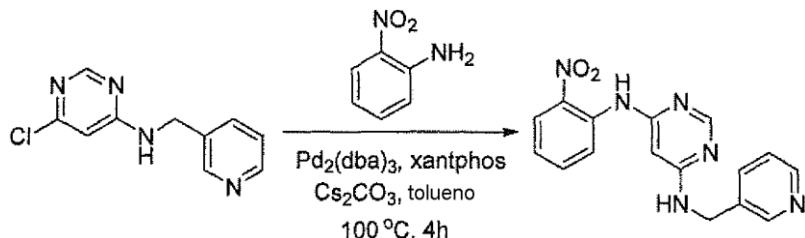
N-(2-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida



## a. (6-Cloro-pirimidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-amina

A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (1 g, 6,71 mmoles) en dioxano (20 ml) se añadió una disolución de piridin-3-il-metilamina (745 mg, 6,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (680 mg, rendimiento: 46%). MS (ESI): 221 [M+H]<sup>+</sup>.

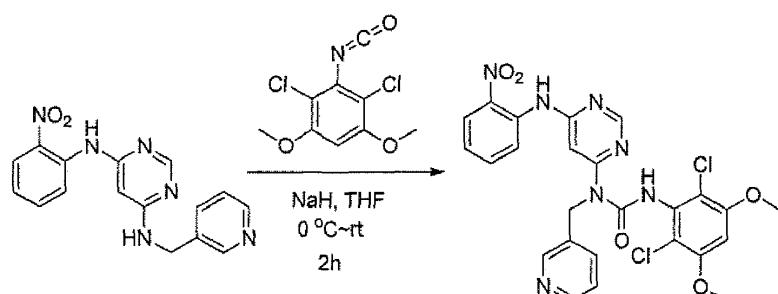
5



## b. N-(2-Nitro-fenil)-N'-piridin-3-ilmetil-pirimidin-4,6-diamina

Una mezcla desgasificada de (6-cloro-pirimidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-amina (300 mg, 1,36 mmoles), 2-nitro-fenilamina (188 mg, 1,36 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (128 mg, 0,14 mmoles), Xantphos (161 mg, 0,28 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (913 mg, 2,8 mmoles) en tolueno (10 ml) se calentó a 100°C durante 4 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (150 mg, rendimiento: 34%). MS (ESI): 323 [M+H]<sup>+</sup>.

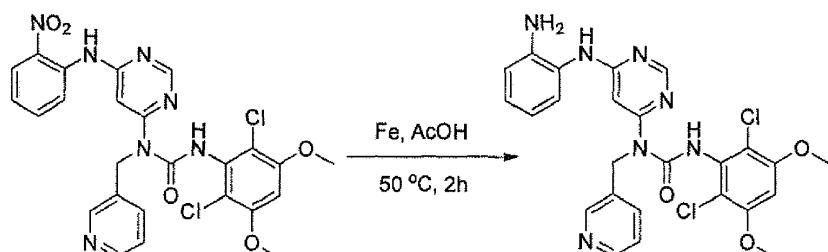
10



## c. 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-piridin-3-ilmetil-urea

15 A una disolución de N-(2-nitro-fenil)-N'-piridin-3-ilmetil-pirimidin-4,6-diamina (150 mg, 0,467 mmoles) en THF (15 ml) se añadió NaH (60%, 48 mg, 1,2 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 2,4-dicloro-3-isocianato-1,5-dimetoxi-benceno (procedimiento 2A, etapas a-d; 180 mg, 0,73 mmoles) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (2 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (85 mg, rendimiento: 32%). MS (ESI): 570 [M+H]<sup>+</sup>.

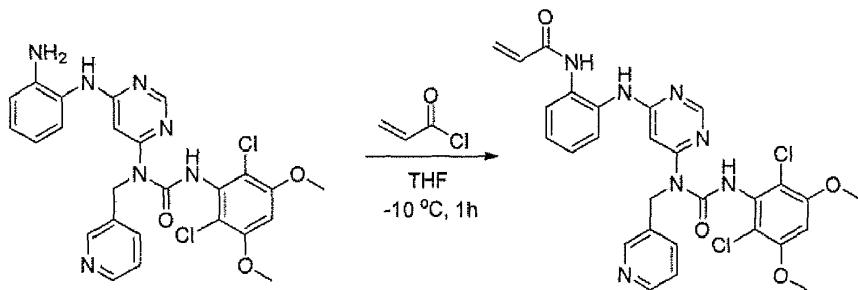
20



## d. 1-[6-(2-Amino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-urea

25

Una mezcla de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxy-fenil)-1-[6-(2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-piridin-3-ilmetil-urea (85 mg, 0,149 mmoles) y Fe (84 mg, 1,5 mmoles) en AcOH (5 ml) se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (53 mg, rendimiento: 66%). MS (ESI): 540 [M+H]<sup>+</sup>.

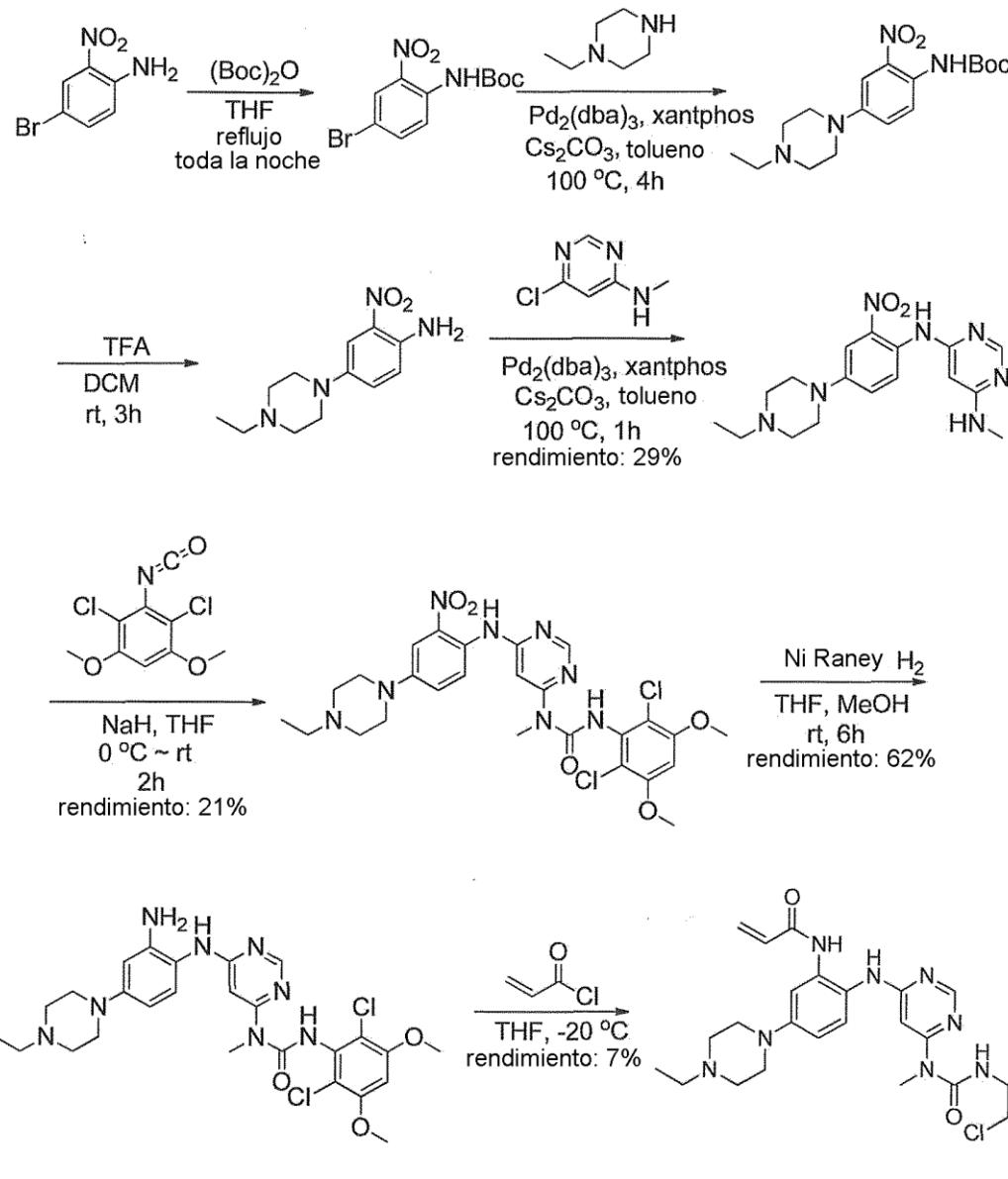


e. N-(2-{3-[2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil]-1-piridin-3-ilmetil-ureido}-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida

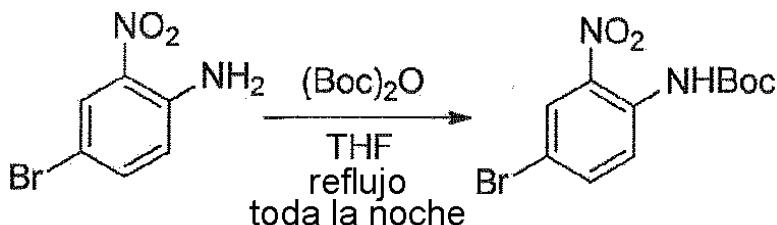
A una disolución de 1-[6-(2-amino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-urea (53 mg, 0,1 mmoles) en THF (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de acriloilo en THF (20 mg/ ml, 0,5 ml, 0,1 mmoles) a -10°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se añadió MeOH (1 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante TLC prep. para obtener el compuesto del título (9 mg, rendimiento: 15%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,84 (s, 6H), 5,01 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,10 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09-7,24 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 8,31-8,34 (m, 2H), 8,40-8,42 (m, 1H), 12,60 (s, 1H); MS (ESI): 594 [M+H]<sup>+</sup>.

5

10 Procedimiento 2C: Ejemplo - 108

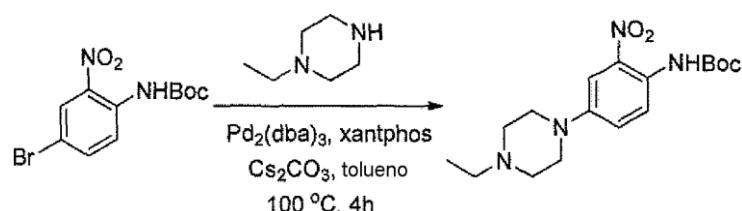


## N-[2-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-5-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-acrilamida



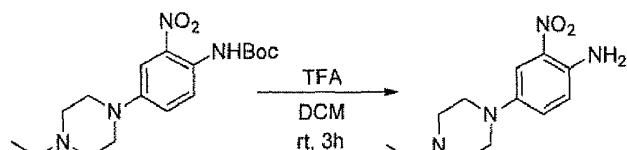
## a. 4-Bromo-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo

5 Una mezcla de 4-bromo-2-nitroanilina (4 g, 18,4 mmoles), (Boc)<sub>2</sub>O (4,4 g, 20,24 mmoles) en THF (50 ml) se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con PE:EtOAc = 20:1 para obtener el compuesto del título (5,4 g, rendimiento: 93%). MS (ESI): 317, 319 [M+H]<sup>+</sup>.



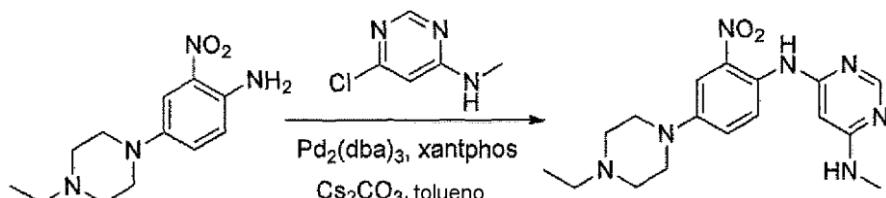
## b. 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo

10 Una mezcla desgasificada de 4-bromo-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (5,4 g, 17 mmoles), 1-ethylpiperazina (2,91 g, 25,5 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2,1 g, 3,4 mmoles), xantphos (3,92 g, 6,8 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11,1 g, 34 mmoles) en tolueno (85 ml) se calentó a 100°C durante 4 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con MeOH:DCM = 1:50~1:20 para obtener el compuesto del título (3,3 g, rendimiento: 55%). MS (ESI): 351 [M+H]<sup>+</sup>.

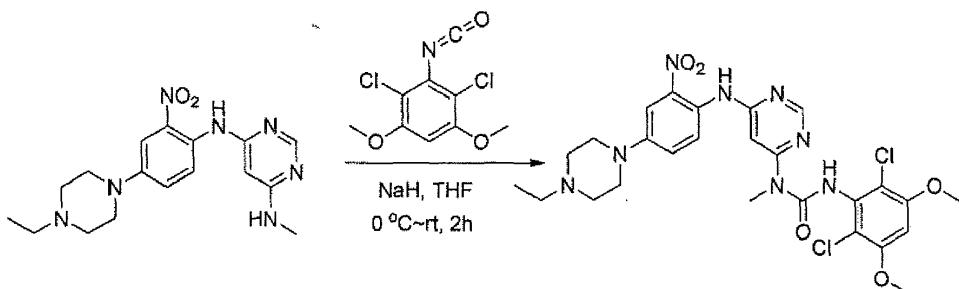


## c. 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina

15 A una disolución de 4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (3,3 g, 9,43 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió TFA (20 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a rt. Tras eliminar todos los volátiles a vacío, el residuo se volvió a disolver en DCM, se neutralizó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron para obtener el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 90%), que se usó directamente en la etapa siguiente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,02 (t, 3H), 2,36 (q, 2H), 2,47-2,49 (m, 4H) 2,97-3,00 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H); MS (ESI): 251 [M+H]<sup>+</sup>.

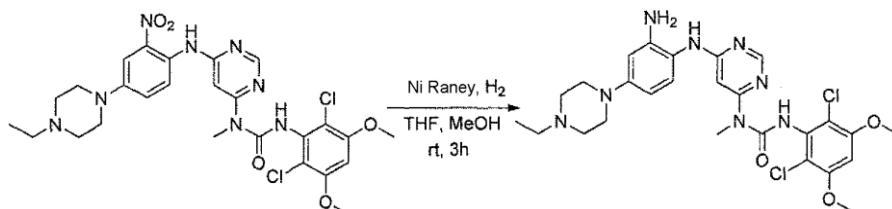
d. N<sup>4</sup>-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-nitrophenil)-N<sup>6</sup>-metilpirimidin-4,6-diamina

20 Una mezcla desgasificada de 4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-nitroanilina (2,1 g, 8,4 mmoles), 6-cloro-N-metilpirimidin-4-amino (Procedimiento 2A, etapa e; 1,2 g, 8,4 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,54 g, 1,68 mmoles), xantphos (1,94 g, 3,36 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,48 g, 16,8 mmoles) en tolueno (45 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con MeOH:DCM = 1:40~1:20 para obtener el compuesto del título (870 mg, rendimiento: 29%). MS (ESI): 358 [M+H]<sup>+</sup>.



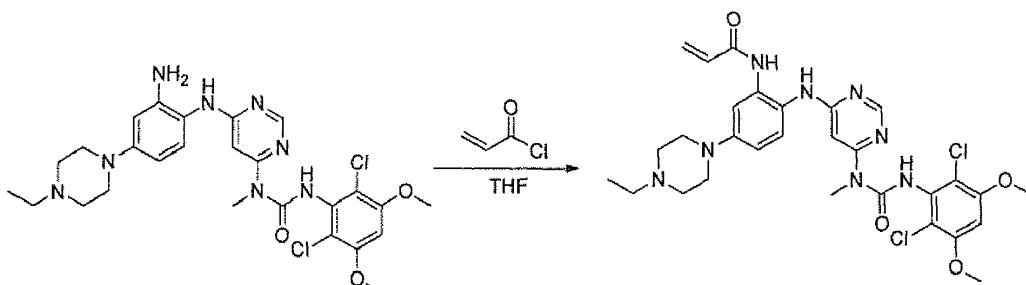
e. 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1-metilurea

A una disolución de N4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitrofenil)-N6-metilpirimidin-4,6-diamina (870 mg, 2,44 mmoles) en THF (15 ml) se añadió NaH (60%, 200 mg, 5 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 2,4-dicloro-3-isocianato-1,5-dimetoxi-benceno (Procedimiento 2A, etapas a-d; 908 mg, 3,66 mmoles) en THF se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (330 mg, rendimiento: 21%) como un aceite rojo. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (t, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,41-3,49 (m, 5H), 3,73-3,80 (m, 4H), 3,92 (s, 6H), 6,27 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,28 (s a, 1H), 12,05 (s a, 1H); MS (ESI): 605 [M+H]<sup>+</sup>.



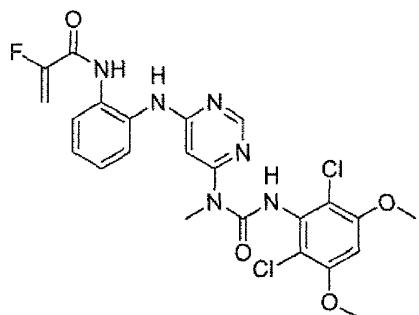
f. 1-(6-(2-Amino-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilurea

A una disolución de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (330 mg, 0,546 mmoles) en THF (20 ml) y MeOH (20 ml) se añadió níquel Raney (suspensión en agua) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La reacción se filtró y se concentró. El residuo se lavó dos veces con MeOH para obtener el compuesto del título (280 mg, pureza: 90%), que se usó directamente en la etapa siguiente. MS (ESI): 575 [M+H]<sup>+</sup>.



g. N-(2-(6-(3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-ilamino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

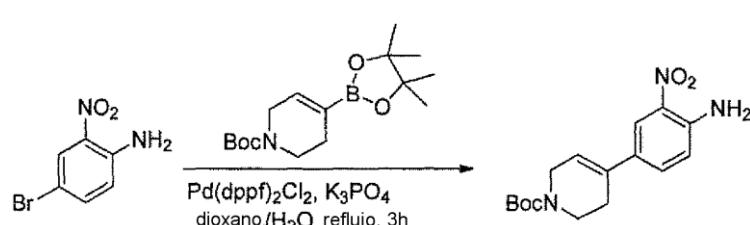
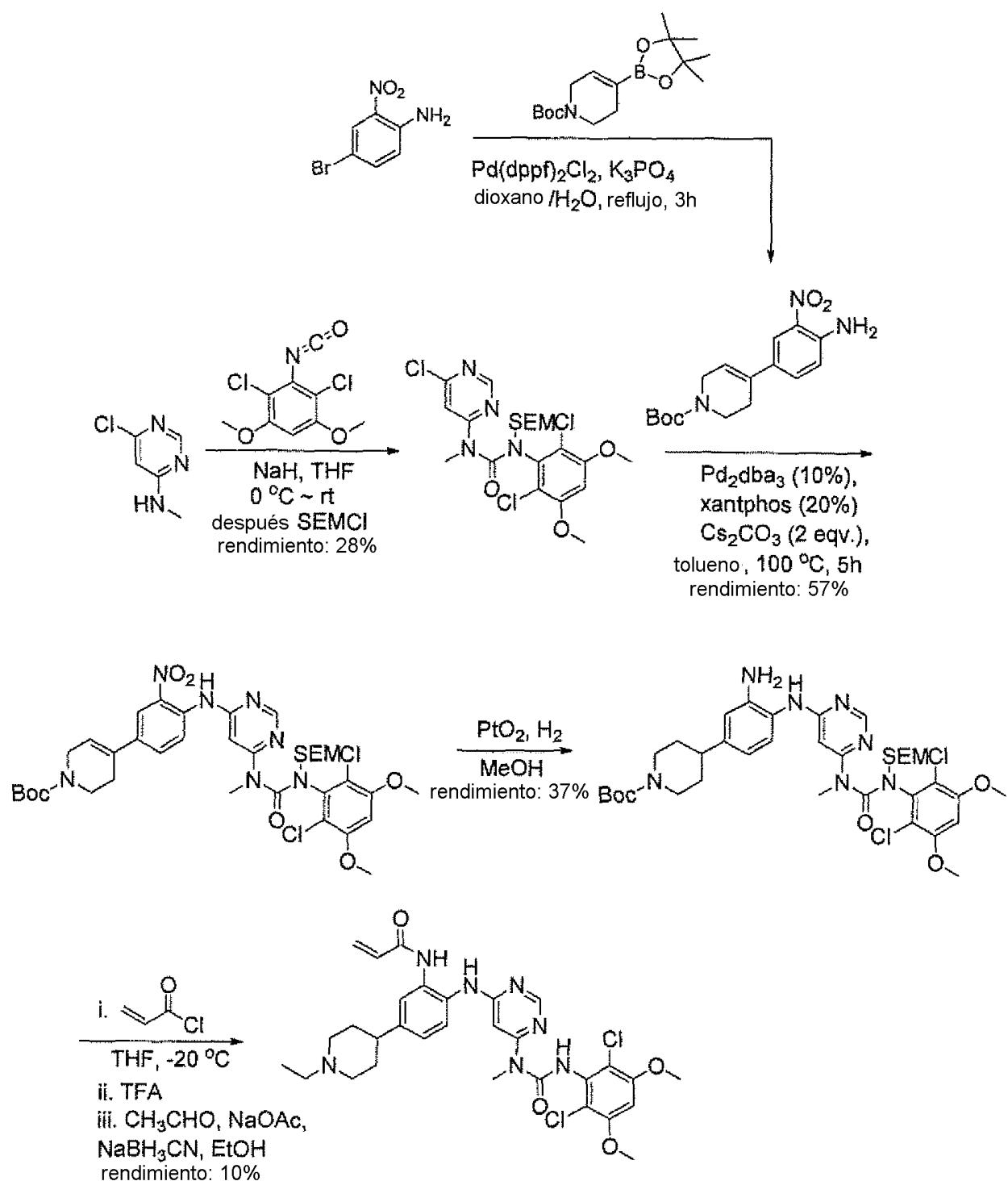
A una disolución de 1-(6-(2-amino-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilurea (280 mg, pureza: 90%, 0,44 mmoles) en THF (30 ml) se añadió una disolución de cloruro de acriloilo en THF (20 mg/ml, 2 ml, 0,44 mmoles) a -10°C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Se añadió MeOH (1 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. y TLC prep. para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 7%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (t, 3H), 2,65 (q, 2H), 2,62-2,68 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,36-3,38 (m, 4H), 3,91 (s, 6H), 5,76 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,07 (s a, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,98 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,52 (s, 1H); MS (ESI): 629 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo - 110**

N-(2-(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pirimidin-4-ilamino)-fenil)-2-fluoroacrilamida

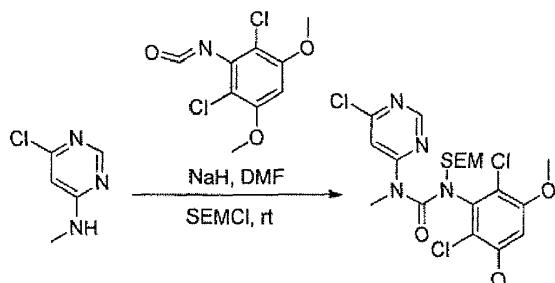
- 5 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2A (Ejemplo 100), modificando la etapa  
 (i) para el siguiente procedimiento: A una disolución de 1-[6-(2-amino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea (130 mg, mezclada con tetracloroanilina) y DCC (118 mg, 0,56 mmoles) en cloroformo (100 ml) se añadió una disolución de ácido 2-fluoroacrílico (50 mg, 0,56 mmoles) en cloroformo (50 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (1 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante columna de fase inversa y TLC prep. para obtener el  
 10 compuesto del título (4 mg, rendimiento: 5%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 12,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,21 (dd, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,25 (s, 3H); MS (ESI): 535 [M+H] $^+$ .

Procedimiento 2E: Ejemplo - 111



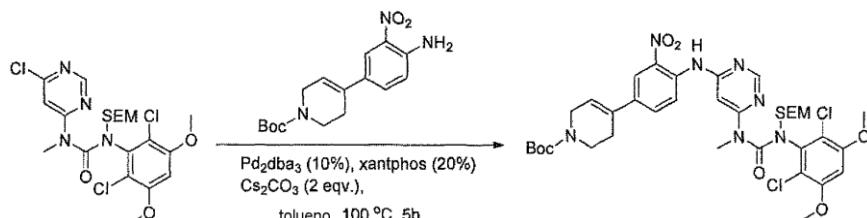
a. 4-(4-Amina-3-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

5 A una mezcla desgasificada de 4-bromo-2-nitroanilina (1 g, 4,6 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,42 g, 4,6 mmoles), fosfato de tripotasio trihidratado (3,9 g, 14,64 mmoles) en dioxano y agua (30 ml, 8:1) se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (337 mg, 0,46 mmoles). La mezcla se puso a reflujo a 110°C durante 3 horas. La filtración y la concentración dieron producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (1,1 g, rendimiento: 75%). MS (ESI): 320 [M+H]<sup>+</sup>.



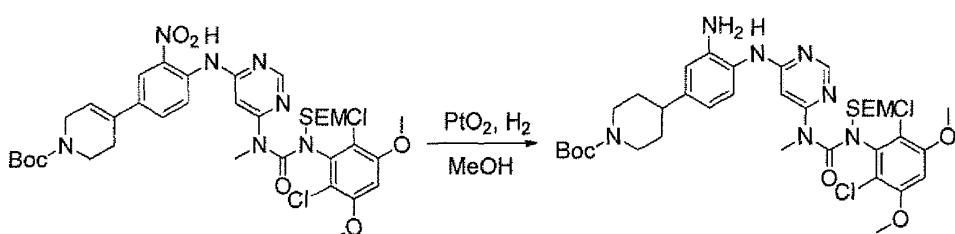
b. 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)urea

10 A una disolución de 6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina (Procedimiento 2A, etapa e; 460 mg, 3,21 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió NaH (60%, 193 mg, 4,81 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 2,4-dicloro-3-isocianato-1,5-dimetoxi-benceno (Procedimiento H, etapas a-d; 1,03 g, 4,17 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió SEMCl (804 mg, 4,81 mmoles) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado para detener la reacción. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrido y se filtraron. El filtrado se evaporó a vacío para dar producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (470 mg, rendimiento: 28%). MS (ESI): 521 [M+H]<sup>+</sup>.



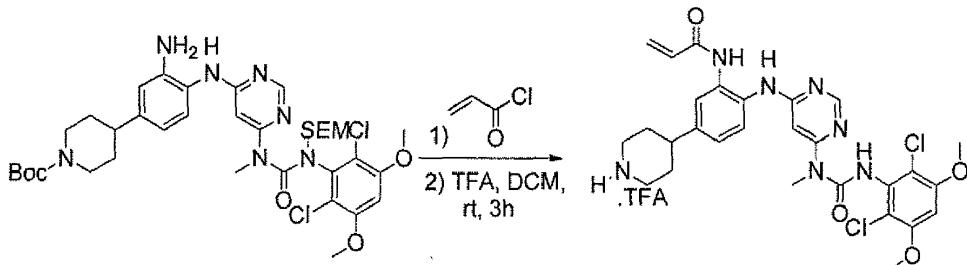
20 c. (4-(6-(3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ureido)pirimidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

25 Una mezcla desgasificada de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)urea (470 mg, 0,9 mmoles), 4-(4-amino-3-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 1 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (92 mg, 0,1 mmoles), xantphos (115 mg, 0,2 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (652 mg, 2 mmoles) en tolueno (10 ml) se calentó a 100°C durante 5 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 57%). MS (ESI): 804 [M+H]<sup>+</sup>.



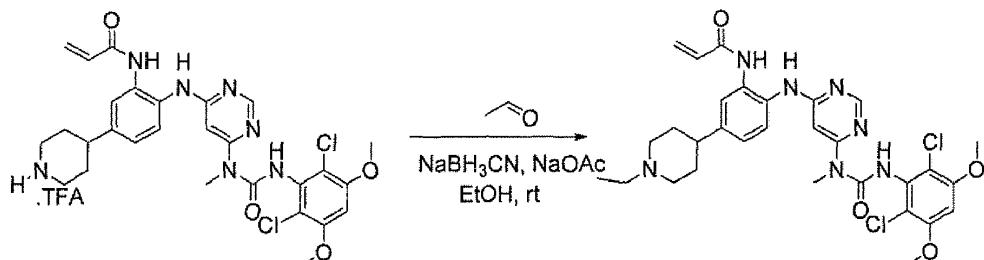
d. 4-(3-Amino-4-(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ureido)pirimidin-4-ilamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una disolución de 4-(4-(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ureido)pirimidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0,473 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió PtO<sub>2</sub> (38 mg, 10% en peso) y una gota de clorobenceno a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) toda la noche. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 37%). MS (ESI): 776 [M+H]<sup>+</sup>.



e. Sal de TFA de N-(2-(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-ilamino)-5-(piperidin-4-il)fenil)acrilamida

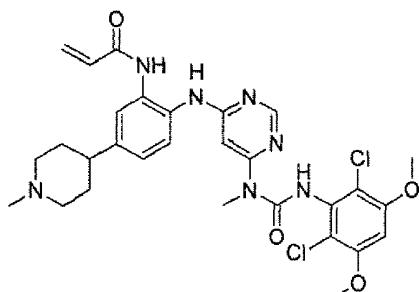
A una disolución de 4-(3-amino-4-(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)ureido)pirimidin-4-ilamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,168 mmoles) en THF (15 ml) se añadió una disolución de cloruro de acriloilo (10 mg/ml, 1,7 ml, 0,19 mmoles) gota a gota a -10°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La LC-MS mostró que la reacción estaba terminada. Se añadió MeOH (5 ml) para detener la reacción, y la reacción se concentró. El residuo en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de DCM/TFA (2/1, v/v, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a vacío. El residuo (50 mg, cuant.) se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI): 600 [M+H]<sup>+</sup>.



f. N-(2-(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-ilamino)-5-(1-etylpiriperidin-4-il)fenil)acrilamida

A una disolución de sal de TFA de N-(2-(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-ilamino)-5-(piperidin-4-il)fenil)acrilamida (35 mg, 0,049 mmoles) en EtOH (1 ml), se añadió NaOAc (4 mg, 0,05 mmoles) y acetaldehído acuoso (1 ml, 0,9 mmoles, 40%). Después de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (12 mg, 0,18 mmoles), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas. Tras eliminar todos los volátiles a vacío, el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con cloroformo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a vacío para dar producto bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto del título (3 mg, rendimiento: 10%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOH-d4) δ 8,38 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,46-6,35 (m, 3H), 5,81 (d, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,26 (q, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,43 (t, 3H); MS (ESI): 628 [M+H]<sup>+</sup>.

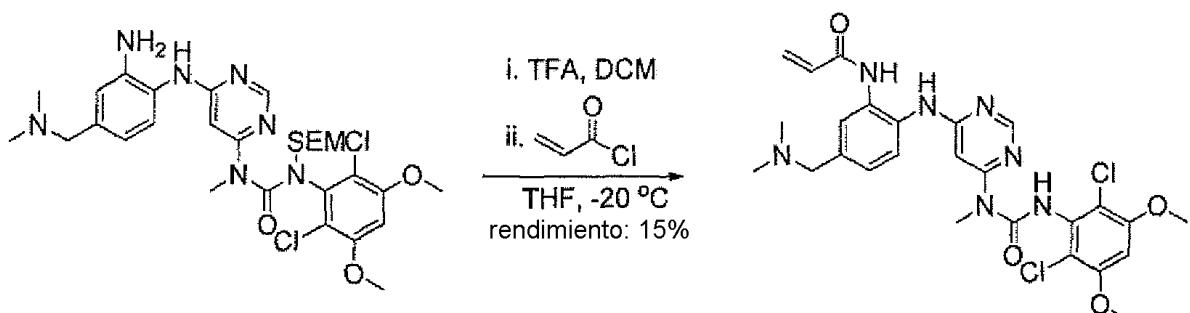
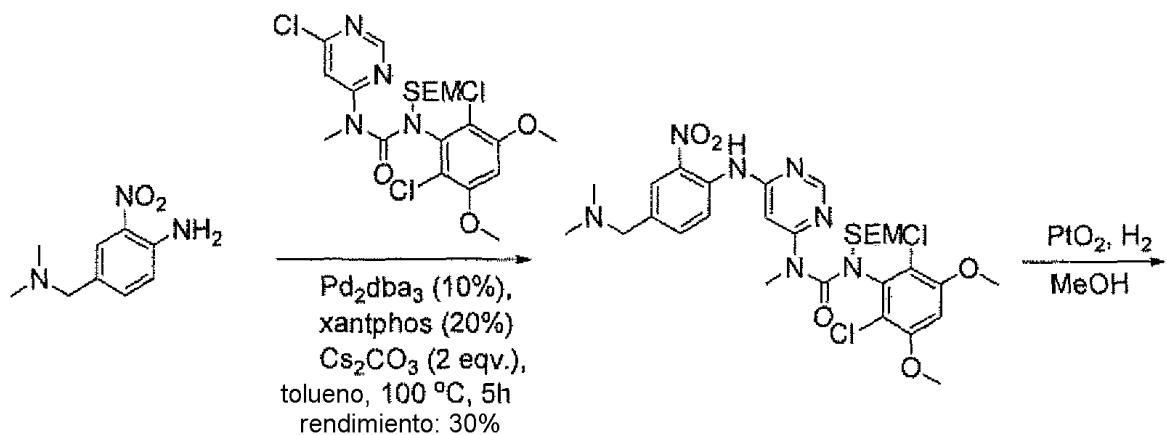
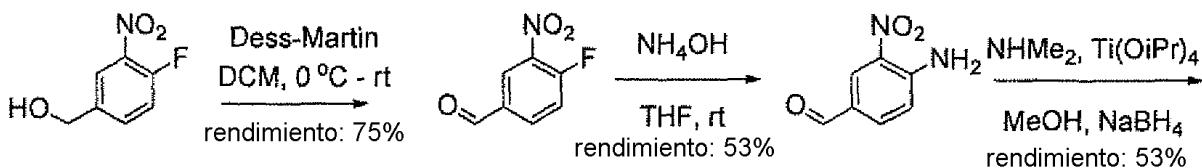
## 25 Ejemplo - 112



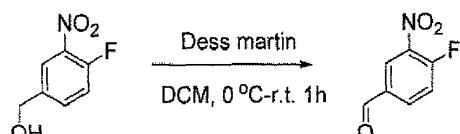
N-(2-(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-ilamino)-5-(1-metylpiriperidin-4-il)fenil)acrilamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2E (Ejemplo 111), sustituyendo el formaldehído en la etapa (f) para producir el compuesto del título (1,5 mg, rendimiento: 11,6%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOH-d4) δ 8,26 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,34-6,22 (m, 3H), 5,68 (d, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H); MS (ESI): 614 [M+H]<sup>+</sup>.

## Procedimiento 2F: Ejemplo - 113

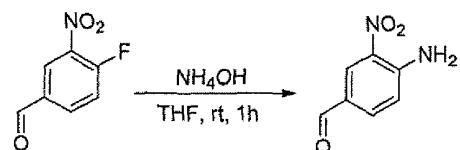


N-(2-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-d)metoxi-fenil]-1-metil-ureido}-pirimidin-4-ilamino)-5-dimetilaminometil-fenil)-acrilamida



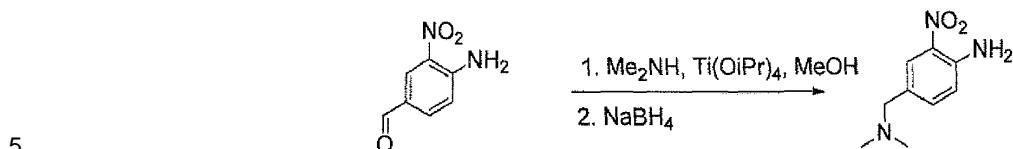
- 5 a. 4-Fluoro-3-nitro-benzaldehido

A una disolución agitada de (4-fluoro-3-nitro-fenil)-metanol (750 mg, 4,4 mmoles) en DCM (40 ml) a 0°C se añadió reactivo de Dess-Martin (3,0 g, 7 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La TLC mostró la desaparición del material de partida. La reacción se paralizó con NaHCO<sub>3</sub> al 10% y disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la capa de DCM se separó y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (570 mg, rendimiento: 75%). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 10,09 (d, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,97 (m, 1H).



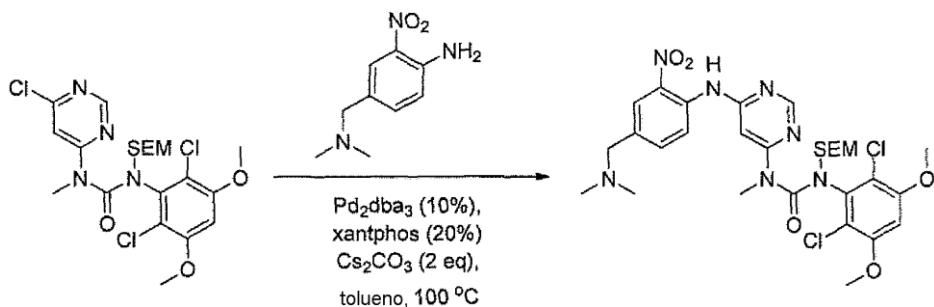
- b. 4-Amino-3-nitrobenzaldehido

A una disolución de 4-fluoro-3-nitro-benzaldehído (570 mg, 3,3 mmoles) en THF (20 ml) se añadió NH<sub>4</sub>OH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido amarillo resultante se recogió y se lavó con agua, se secó a vacío para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 53%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,18 (s a, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H).



c. 4-Dimetilaminometil-2-nitro-fenilamina

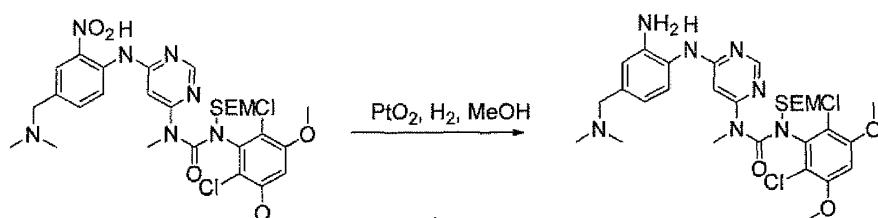
A una disolución agitada de dimetilamina (4,0 ml, 2 M, 8,0 mmoles) en MeOH (4 ml) se añadió Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> (1,15 g, 4 mmoles), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después 4-amino-3-nitro-benzaldehído (160 mg, 1,0 mmoles) en MeOH (2 ml) se añadió y la disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se añadió NaBH<sub>4</sub> (78 mg, 2 mmoles), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LCMS mostró un pico de producto principal. La disolución se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La disolución se evaporó hasta sequedad, y se recogieron 130 mg de producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (s, 1H), 7,35 (s a, 2H), 7,31 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,12 (s, 6H).



15

d. 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(4-dimetilaminometil-2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-metil-1-(2-trimetsilsilanil-etoximetil)-urea

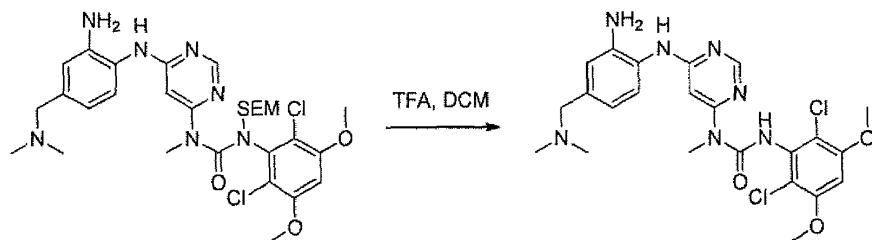
A una disolución agitada de 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimetsilsilanil-etoximetil)-urea (procedimiento L, etapa b; 260 mg, 0,5 mmoles) en tolueno (5 ml) se añadieron 4-dimetilaminometil-2-nitro-fenilamina (100 mg, 0,5 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg, 1,25 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 mg, 0,05 mmoles), xantphos (90 mg, 0,15 mmoles). La disolución se agitó a 100°C toda la noche. La LCMS mostró un pico de producto principal. La disolución se evaporó con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc (con 0,5% de TEA):MeOH (con 0,5% de TEA) = 10:10:0,5 para producir el producto deseado (100 mg, rendimiento: 30%). MS (ESI): 680 [M+H]<sup>+</sup>.



25

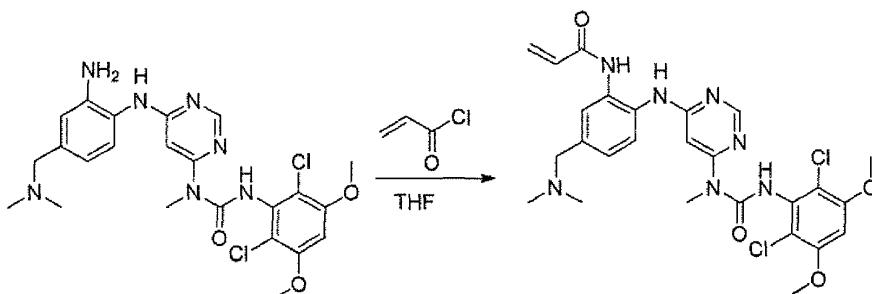
e. [6-(2-Amino-4-dimetilaminometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimetsilsilanil-etoximetil)-urea

A una disolución agitada de 1-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-[6-(4-dimetilaminometil-2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-metil-1-(2-trimetsilsilanil-etoximetil)-urea (100 mg, 0,15 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadieron 4 gotas de clorobenceno y después PtO<sub>2</sub> (30 mg, 30% en peso). La disolución se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI): 650 [M+H]<sup>+</sup>.



f. 1-[6-(2-Amino-4-dimethylaminomethyl-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea

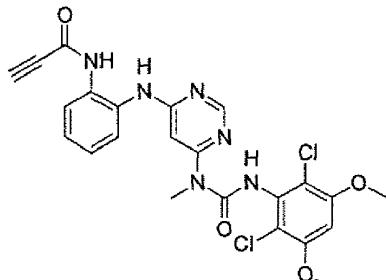
A una disolución agitada de 1-[6-(2-amino-4-dimethylaminomethyl-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea en DCM anhídrico (10 ml) se añadió TFA (10 ml) a temperatura ambiente. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La LCMS mostró un pico de producto principal. La disolución se evaporó hasta sequedad, se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado al 10% (10 ml). La capa de DCM se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico. La concentración a vacío dio producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10% de MeOH/DCM con 0,5% de  $\text{Et}_3\text{N}$ ) para producir el compuesto del título (45 mg, rendimiento: 58% en dos etapas). MS (ESI): 520 [M+H]<sup>+</sup>.



10

g. N-(2-{6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido]pirimidin-4-ilamino}-5-dimethylaminomethyl-fenil)-acrilamida

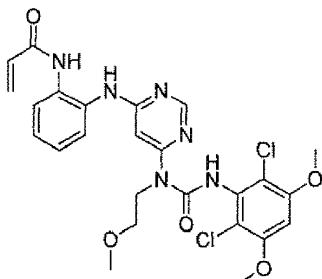
A una disolución agitada de 1-[6-(2-amino-4-dimethylaminomethyl-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea (45 mg, 0,11 mmoles) en THF (40 ml) a -10°C se añadió cloruro de acriloilo (30 mg, 0,33 mmoles) en THF (3 ml). La disolución se agitó a -10°C durante 5 horas. La LCMS mostró un pico de producto principal. La reacción se paralizó con MeOH (3 ml) y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (condición de agua/ACN en  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) para producir el compuesto del título (6 mg, rendimiento: 15%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) δ 8,25 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,33-6,20 (m, 3H), 5,67 (dd, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,43 (s, 2H) 3,22 (s, 3H), 2,20 (s, 6H); MS (ESI): 574 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo - 114**

20

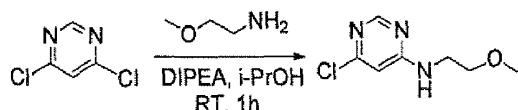
N-(2-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metileureido)pirimidin-4-ilamino)fenilpropiolamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2C (Ejemplo 108), modificando la etapa (g) para el siguiente procedimiento: A una disolución de 1-[6-(2-amino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea (50 mg, 0,108 mmoles) y DCC (46 mg, 0,22 mmoles) en cloroformo (50 ml) se añadió una disolución de ácido propiólico (16 mg, 0,22 mmoles) en cloroformo (50 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (1 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante columna de fase inversa y TLC prep. para obtener el compuesto del título (5 mg, rendimiento: 9,1%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 12,04 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,35 (s, 3H); MS (ESI): 515 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo - 116**

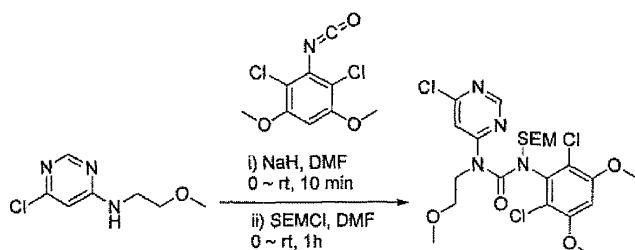
N-(2-{6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida

- 5 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) para producir el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 16% a lo largo de cinco etapas).  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO-d6)  $\delta$  11,28 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,56 (t, 2H), 3,24 (s, 3H); MS (ESI): 437 [M+H] $^+$ .
- 10 10 Preparación de 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea:



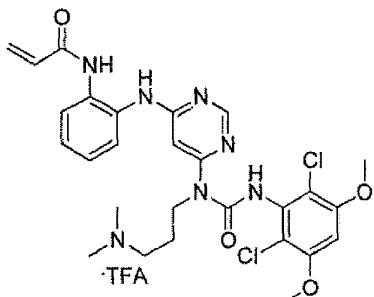
a. (6-Cloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-amina

- 15 A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (2 g, 14 mmoles) en iPrOH (70 ml) y DIPEA (1,94 g, 15 mmoles) se añadió una disolución de 2-metoxi-etilamina (1,13 g, 15 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhídrido  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (1,95 g, rendimiento: 82%). MS (ESI): 188 [M+H] $^+$ .



- 20 b. 1-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea

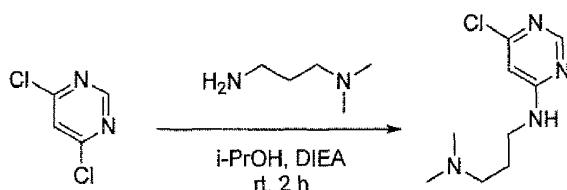
- A una disolución de (6-Cloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-amina (300 mg, 1,6 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió NaH (60%, 96 mg, 2,4 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 1-isocianato-3,5-dimetoxi-benceno (590 mg, 2,4 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió SEMCl (400 mg, 2,4 mmoles) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado para detener la reacción. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, y se concentraron para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (720 mg, rendimiento: 78%). MS (ESI): 565 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo - 120**

Ácido N-(2-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida trifluoroacético

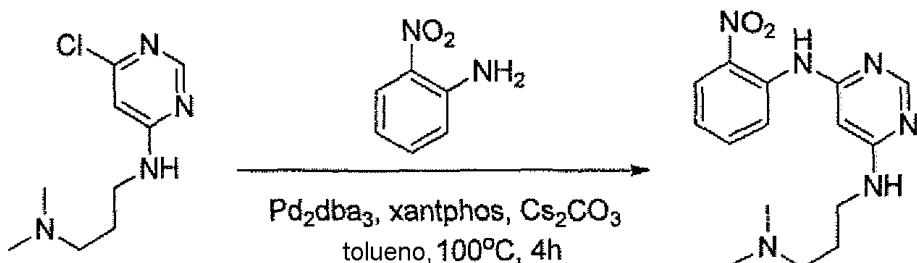
- 5 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 21 (Ejemplo 142), sustituyendo 2-nitroanilina y N-(3-dimetilamino-propil)-N'-(2-nitro-fenil)-pirimidin-4,6-diamina (preparada mediante el método descrito más abajo) en la etapa (c) para producir el compuesto del título (11 mg, rendimiento: 7,5% a lo largo de seis etapas).  
<sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 11,30 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,74 (d, 6H), 1,97-1,92 (m, 2H); MS (ESI): 588 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

Preparación de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-(2-nitro-fenil)-pirimidin-4,6-diamina



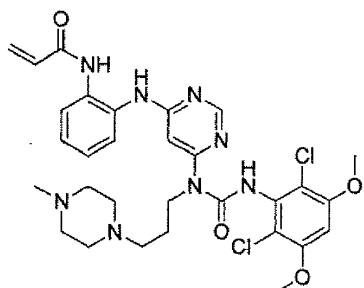
a. N'-(6-Chloro-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina

- 15 A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (1 g, 6,7 mmoles) y DIPEA (1,03 g, 8 mmoles) en iPrOH (20 ml) se añadió N,N-dimetil-propano-1,3-diamina (714 mg, 7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (1,15 g, rendimiento: 80%). MS (ESI): 215 [M+H]<sup>+</sup>.



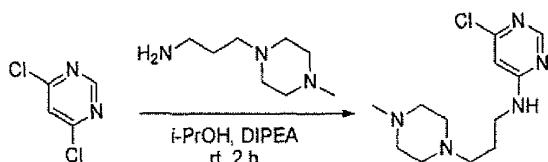
- 20 b. N-(3-Dimetilamino-propil)-N'-(2-nitro-fenil)-pirimidin-4,6-diamina

- Una mezcla desgasificada de N'-(6-chloro-pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina (800 mg, 3,74 mmoles), nitroanilina (525 mg, 3,8 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (348 mg, 0,38 mmoles), Xantphos (438 mg, 0,76 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,05 g, 9,35 mmoles) en tolueno (15 ml) se calentó a 100°C durante 4 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el compuesto del título (530 mg, rendimiento: 45%).  
25 MS (ESI): 317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo -121**

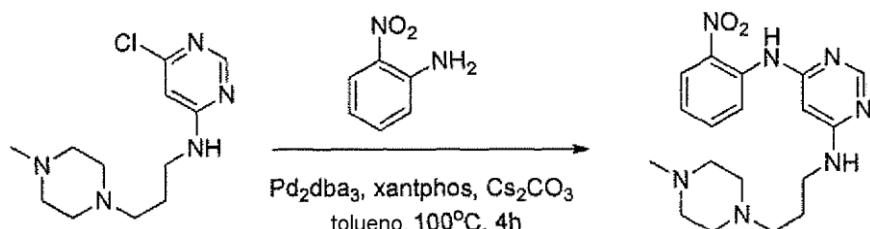
N-[2-(6-{3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-acrilamida

- 5 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 21 (Ejemplo 142), sustituyendo 2-nitroanilina y N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-N'-(2-nitro-fenil)-pirimidin-4,6-diamina (preparación mostrada más abajo) en la etapa (e) para producir el compuesto del título (8 mg, rendimiento: 1,2% a lo largo de seis etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, Metanol-d4) δ 8,17 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,29-6,14 (m, 3H), 5,58 (d, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,27-2,19 (m, 8H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (t, 2H); MS (ESI): 643 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Preparación de N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-N'-(2-nitro-fenil)-pirimidin-4,6-diamina



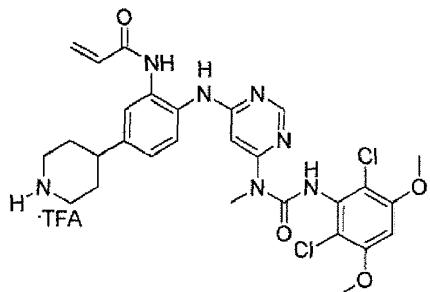
a. (6-Cloro-pirimidin-4-il)-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina

- 15 A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (1,5 g, 10 mmoles) y DIPEA (1,55 g, 12 mmoles) en iPrOH (50 ml) se añadió una disolución de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina (1,73 g, 11 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron para producir el compuesto del título (1,4 g, 51%), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI): 270 [M+H]<sup>+</sup>.



- 20 b. N-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propil]-N'-(2-nitro-fenil)-pirimidin-4,6-diamina

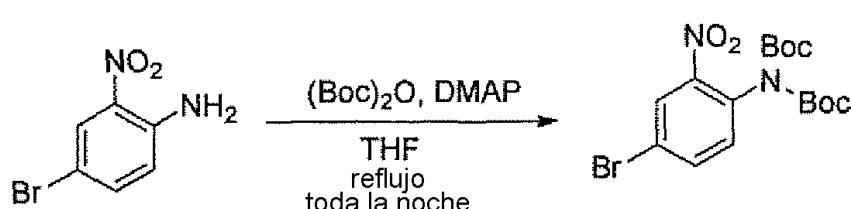
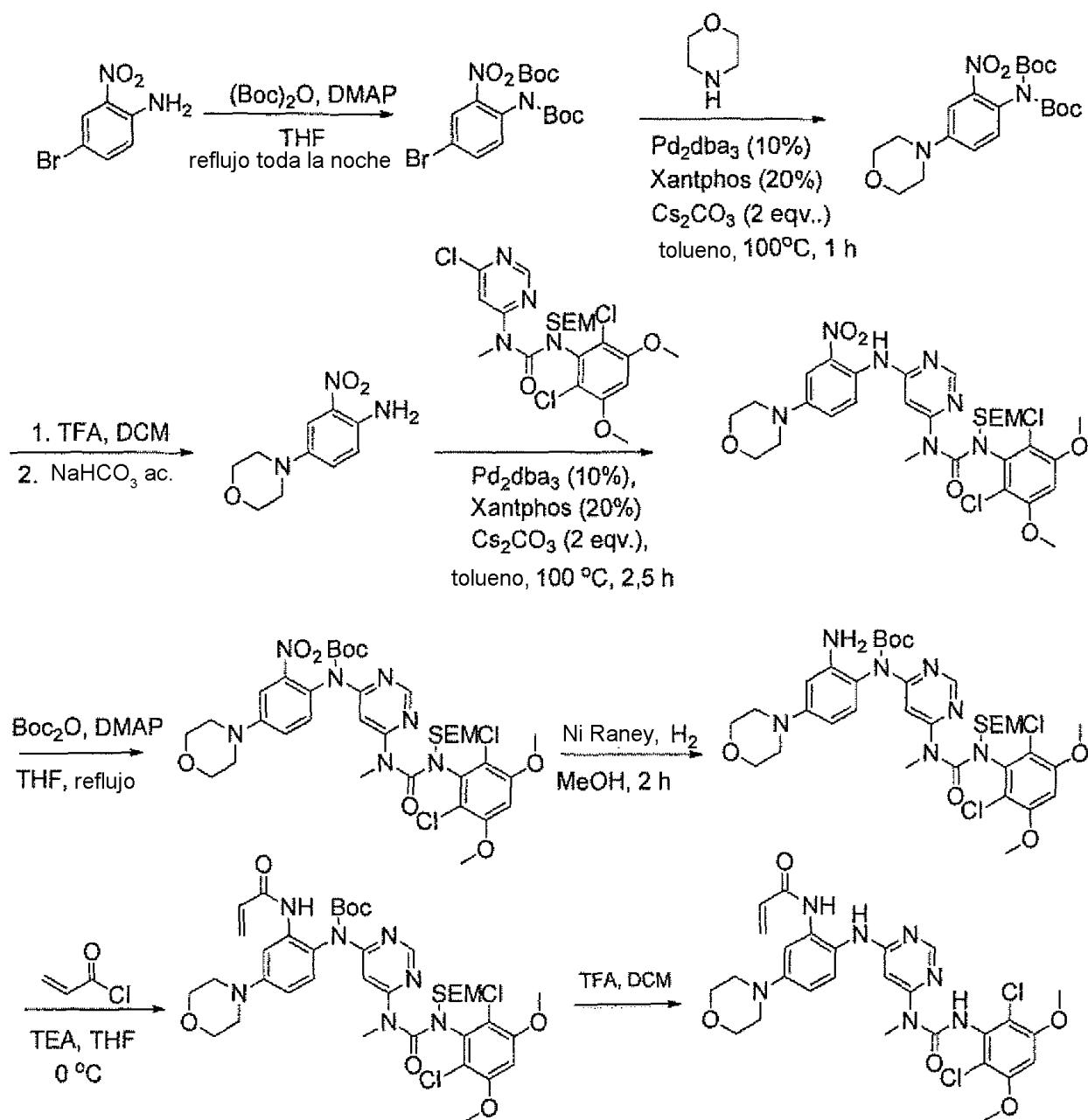
Una mezcla desgasificada de (6-cloro-pirimidin-4-il)-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-amina (600 mg, 2,22 mmoles), nitroanilina (317 mg, 2,3 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (210 mg, 0,23 mmoles), Xantphos (265 mg, 0,46 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,81 g, 5,55 mmoles) en tolueno (15 ml) se calentó a 100°C durante 4 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el compuesto del título (400 mg, rendimiento: 48%). MS (ESI): 372 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo - 122**

Ácido N-(2-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-5-piperidin-4-il-fenil)-acrilamida trifluoroacético

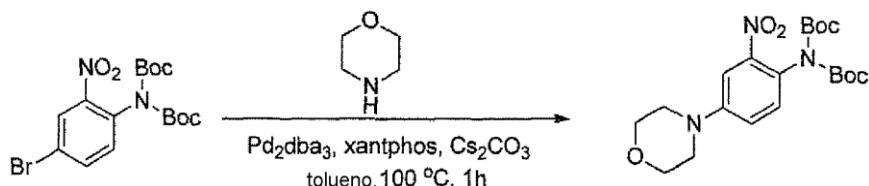
- 5 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2E (Ejemplo 111), sustituyendo las etapas (e) y (f) con el siguiente procedimiento: A una disolución de 4-(3-amino-4-(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)ureido)pirimidin-4-ilamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Procedimiento 2E, Ejemplo 111, 65 mg, 0,084 mmoles) en THF (15 ml) se añadió una disolución de cloruro de acriloilo (10 mg/ ml, 0,9 ml, 0,1 mmoles) gota a gota a -10°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora.
- 10 Se añadió MeOH (5 ml) para detener la reacción, y la reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla de DCM/TFA (2:1, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir el compuesto del título (23 mg, rendimiento: 47%). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 11,92 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,49 (d, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,02 (q, 2H), 2,85 (t, 1H), 1,96 (d, 2H), 1,78 (q, 2H); MS (ESI): 600 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15

**Procedimiento 2G: Ejemplo - 123**



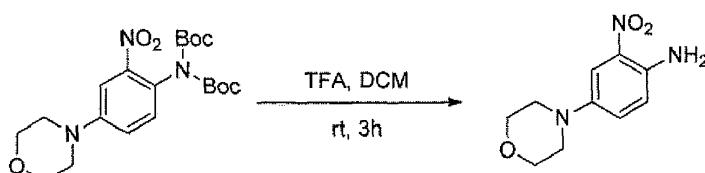
a. 4-Bromo-2-nitrofenilcarbamato de di-terc-butilo

- 5 Una mezcla de 4-bromo-2-nitroanilina (10 g, 46 mmoles), (Boc)<sub>2</sub>O (20,7 g, 95 mmoles) en THF (250 ml) se calentó a refluxo toda la noche. La mezcla se concentró para producir el compuesto del título (19,2 g, rendimiento: cuant.) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.



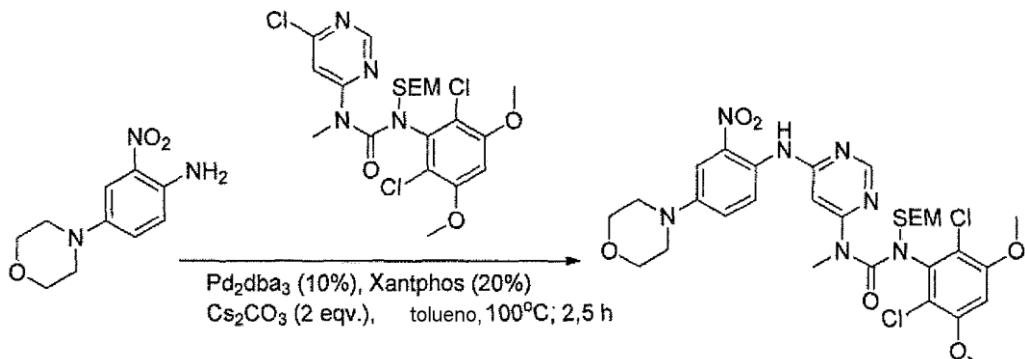
## b. Éster di-terc-butílico del ácido (4-morfolin-4-il-2-nitro-fenil)-carbámico

Una mezcla desgasificada de 4-bromo-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (1 g, 2,4 mmoles), morfolina (314 mg, 3,6 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (220 mg, 0,24 mmoles), Xantphos (278 mg, 0,48 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,56 g, 4,8 mmoles) en tolueno (30 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener una mezcla bruta del compuesto del título y producto mono-Boc (744 mg). La mezcla se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI): 324 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.



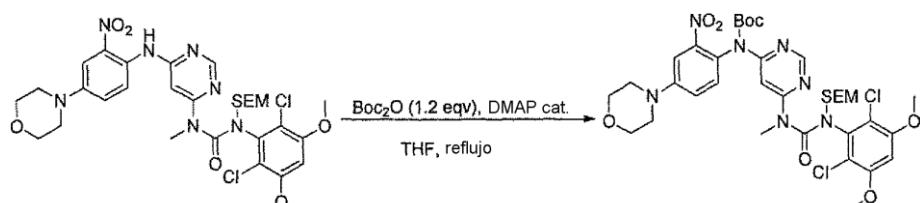
## c. 4-Morfolin-4-il-2-nitro-fenilamina

10 A una disolución de di-terc-butílico éster del ácido (4-morfolin-4-il-2-nitro-fenil)-carbámico y producto mono-Boc (744 mg) en DCM (20 ml) se añadió TFA (10 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras eliminar todos los volátiles a vacío, el residuo se volvió a disolver en DCM, se neutralizó mediante  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (290 mg, rendimiento: 54% a lo largo de dos etapas). MS (ESI): 251 [M+H]<sup>+</sup>.



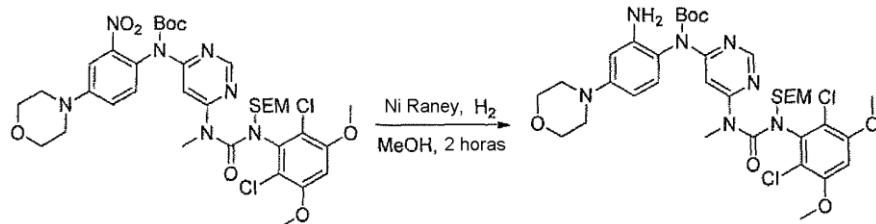
## d. 1-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea

20 Una mezcla desgasificada de 4-morfolin-4-il-2-nitro-fenilamina (290 mg, 1,3 mmoles), 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-urea (Procedimiento 2E, etapa b; 624 mg, 1,2 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (110 mg, 0,12 mmoles), Xantphos (139 mg, 0,24 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (782 mg, 2,4 mmoles) en tolueno (15 ml) se calentó a 100°C durante 2,5 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (440 mg, rendimiento: 49%) como un sólido rojo. MS (ESI): 708 [M+H]<sup>+</sup>.



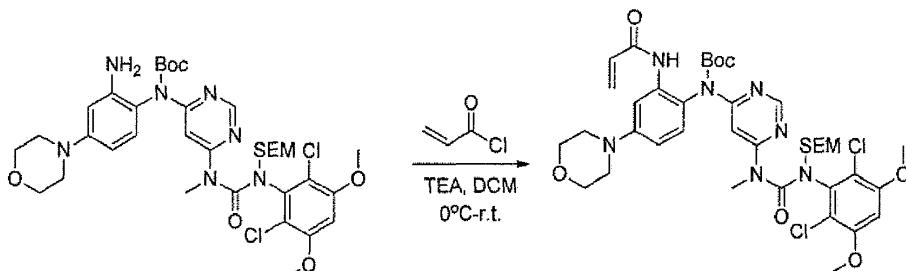
25 e. Éster terc-butílico del ácido {6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-ureido]-pirimidin-4-il}-(4-morfolin-4-il-2-nitro-fenil)-carbámico

Una mezcla de 1-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-metil-3-[6-(4-morfolin-4-il-2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea (200 mg, 0,28 mmoles), (Boc)<sub>2</sub>O (93 mg, 0,42 mmoles) y cantidad catalítica de DMAP en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró, y el residuo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI): 808 [M+H]<sup>+</sup>.



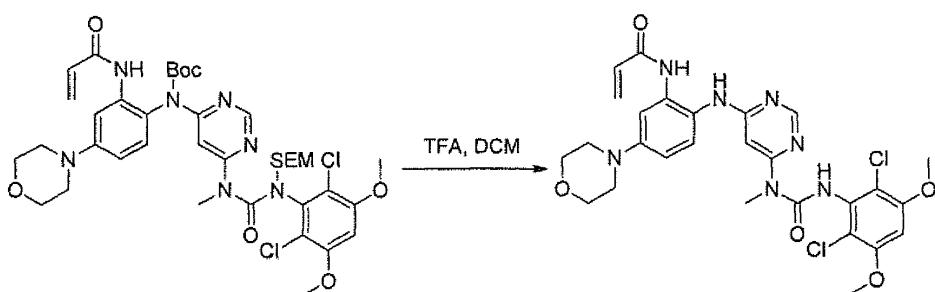
f. Éster terc-butílico del ácido (2-amino-4-morfolin-4-il-fenil)-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ureido]-pirimidin-4-il}-carbámico

A una disolución de éster terc-butílico del ácido {6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ureido]-pirimidin-4-il}-{4-morfolin-4-il-2-nitro-fenil}-carbámico (bruto, preparado anteriormente) en MeOH (20 ml) se añadió níquel Raney (suspensión en agua) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La reacción se filtró y se concentró. El residuo se lavó dos veces con MeOH para obtener el producto del título (160 mg, rendimiento: 70%). MS (ESI): 778 [M+H]<sup>+</sup>.



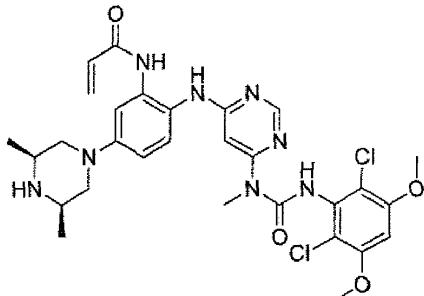
15 g. Éster terc-butílico del ácido (2-acriloamino-4-morfolin-4-il-fenil)-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ureido]-pirimidin-4-il}-carbámico

A una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-amino-4-morfolin-4-il-fenil)-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ureido]-pirimidin-4-il}-carbámico (80 mg, 0,103 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió una disolución de TEA (10 mg/ ml, 1,2 ml, 0,12 mmoles) y una disolución de cloruro de acriloilo (10 mg/ ml, 1 ml, 0,11 mmoles) gota a gota a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC-MS mostró que la reacción estaba terminada. Se añadió agua (5 ml) para detener la reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se evaporó a vacío para dar producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.



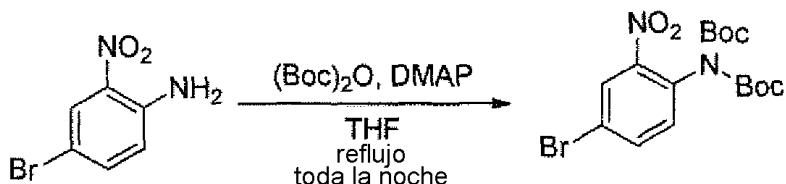
25 h. N-(2-{6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-fenil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-5-morfolin-4-il-fenil)-acrilamida

A una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-acriloamino-4-morfolin-4-il-fenil)-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ureido]-pirimidin-4-il}-carbámico (bruto, preparado anteriormente) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió TFA (3 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O para dar el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC prep. para obtener el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 16% en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,05 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,25-6,21 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,73 (a, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,10 (a, 4H); MS (ESI): 602 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo - 124**

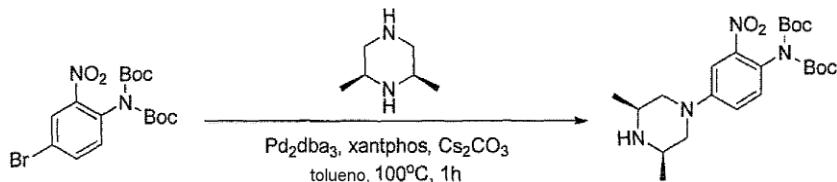
N-[2-{6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-5-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-acrilamida

- 5 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) para producir el compuesto del título (26 mg, rendimiento: 30% a lo largo de tres etapas).  $^1\text{H}$  RMN (300 Mhz, Metanol-d4) δ 8,32 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,43-6,37 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,70 (d, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,24 (d, 6H); MS (ESI): 629 [M+H] $^+$ .
- 10 Preparación de 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina



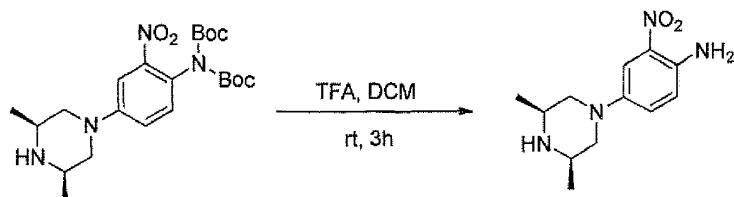
## a. 4-Bromo-2-nitrofenilcarbamato de di-terc-butilo

Una mezcla de 4-bromo-2-nitroanilina (10 g, 46 mmoles), (Boc)<sub>2</sub>O (20,7 g, 95 mmoles) en THF (250 ml) se calentó a refluro toda la noche. La mezcla se concentró para producir el compuesto del título (19,2 g, cuant.) que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.



## b. Éster di-terc-butílico del ácido [4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenil]-carbámico

Una mezcla desgasificada de 4-bromo-2-nitrofenilcarbamato de di-terc-butilo (1 g, 2,4 mmoles), 2,6-dimetil-piperazina (410 mg, 3,6 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (220 mg, 0,24 mmoles), Xantphos (278 mg, 0,48 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,56 g, 4,8 mmoles) en tolueno (30 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener una mezcla del compuesto del título y producto mono-Boc (600 mg). La mezcla se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI): 350 [M-Boc+H] $^+$ .

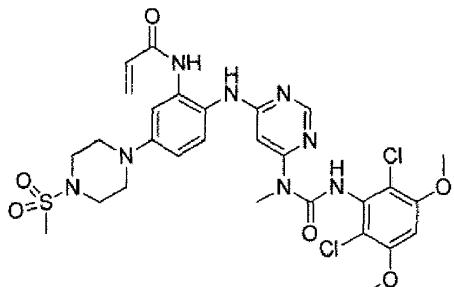


## 25 c. 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina

A una disolución de éster di-terc-butílico del ácido [4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenil]-carbámico y producto mono-Boc (600 mg) en DCM (20 ml) se añadió TFA (10 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a

temperatura ambiente. Tras eliminar todos los volátiles a vacío, el residuo se volvió a disolver en DCM, se neutralizó mediante NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (233 mg, rendimiento: 39% a lo largo de dos etapas). MS (ESI): 251 [M+H]<sup>+</sup>.

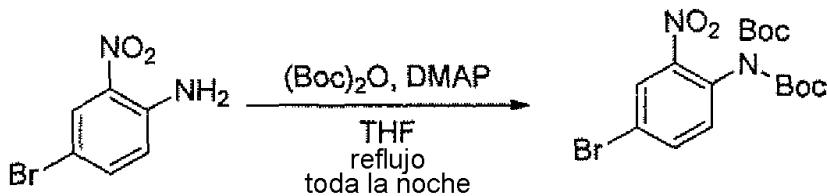
5   **Ejemplo - 125**



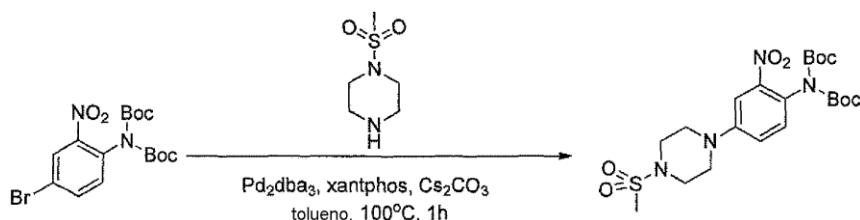
N-[2-{6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-fenil]-acrilamida

10   El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) para producir el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 9,6% en cinco etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 12,03 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,26-6,21 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,34-3,16 (m, 11H), 2,93 (s, 3H); MS (ESI): 679 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina

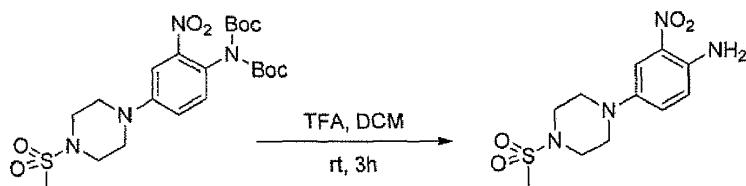


15   a. 4-Bromo-2-nitrofenilcarbamato de di-terc-butilo  
Una mezcla de 4-bromo-2-nitroanilina (10 g, 46 mmoles), (Boc)<sub>2</sub>O (20,7 g, 95 mmoles) en THF (250 ml) se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se concentró para producir el compuesto del título (19,2 g, cuant.) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.



20   b. Éster di-terc-butílico del ácido [4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenil]-carbámico

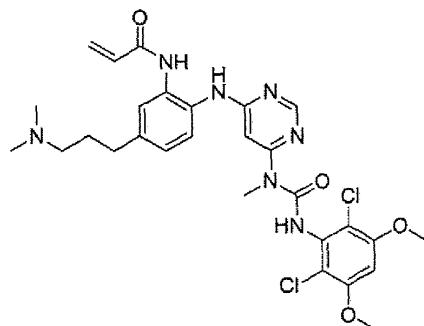
Una mezcla desgasificada de 4-bromo-2-nitrofenilcarbamato de di-terc-butilo (1 g, 2,4 mmoles), 1-metanosulfonil-piperazina (590 mg, 3,6 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (220 mg, 0,24 mmoles), Xantphos (278 mg, 0,48 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,56 g, 4,8 mmoles) en tolueno (30 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener una mezcla del compuesto del título y producto mono-Boc (755 mg). La mezcla se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI): 400 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.



## c. 4-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina

A una disolución de éster di-terc-butílico del ácido [4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenil]-carbámico y producto mono-Boc (755 mg) en DCM (20 ml) se añadió TFA (10 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a RT. Tras eliminar todos los volátiles a vacío, el residuo se volvió a disolver en DCM, se neutralizó mediante NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (290 mg, rendimiento: 40% en dos etapas). MS (ESI): 301 [M+H]<sup>+</sup>.

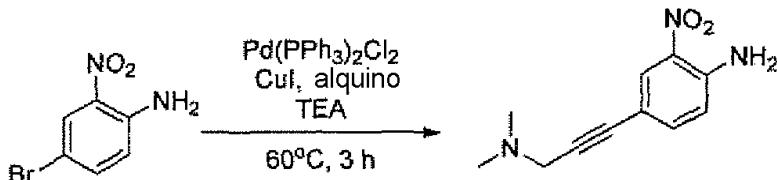
## Ejemplo - 126



## N-[2-{3-(2,6-DICLORO-3,5-DIMETOXI-FENIL)-1-METIL-UREIDO}-PIRIMIDIN-4-ILAMINO]-5-(3-DIMETILAMINO-PROPILO)-FENIL]ACRILAMIDA

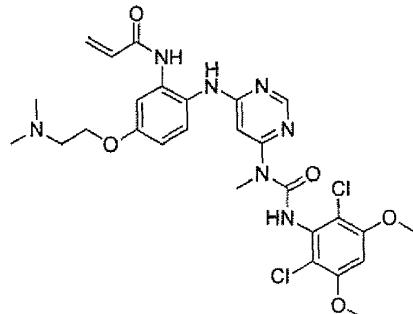
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-2-nitro-fenilamina (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) y óxido de platino en la etapa (f) para producir el compuesto del título (4 mg, rendimiento: 1,4% en cinco etapas). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (s, 1H), 9,66 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,72 (dd, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,71 (m, 2H); MS (ESI) 602 [M+H]<sup>+</sup>.

## Preparación de 4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-2-nitro-fenilamina



## a. 4-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-2-nitro-fenilamina

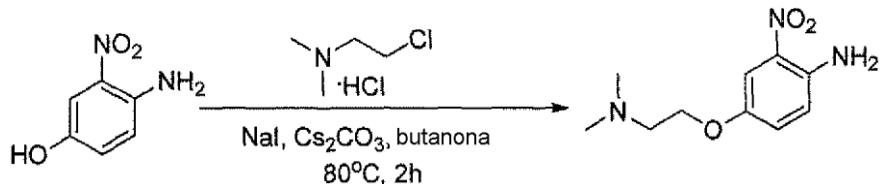
A una disolución agitada de 4-bromo-2-nitro-fenilamina (1,08 g, 5 mmoles) y dimetil-prop-2-inil-amina (1,0 g, 12 mmoles) en TEA (20 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,7 g, 1 mmol) y Cul (360 mg, 2 mmoles). La disolución se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La disolución se evaporó con gel de sílice y se purificó mediante chromatografía ultrarrápida sobre sílice para dar el compuesto del título (1,1 g, 70% de pureza). El compuesto del título se llevó directamente a la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) 221 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo - 127**

N-[2-(6-{3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido}-pirimidin-4-ilamino)-5-(2-dimetilamino-etoxy)-fenil]-acrilamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G para el compuesto 123, sustituyendo 4-(2-Dimetilamino-etoxy)-2-nitro-fenilamina (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) y óxido de platino en la etapa (f) para producir el compuesto del título (4,3 mg, rendimiento: 8% a lo largo de cinco etapas).  $^1\text{H}$ -RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 12,04 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33(d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,26~6,20 (m, 2H), 5,73 (dd, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,24 (s, 6H); MS (ESI) 604 [M+H] $^+$ .

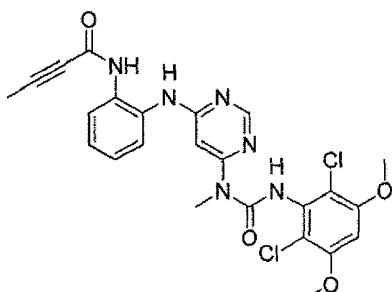
10 Preparación de 4-(2-dimetilamino-etoxy)-2-nitro-fenilamina



a. 4-(2-Dimetilamina-etoxi)-2-nitro-fenilamina

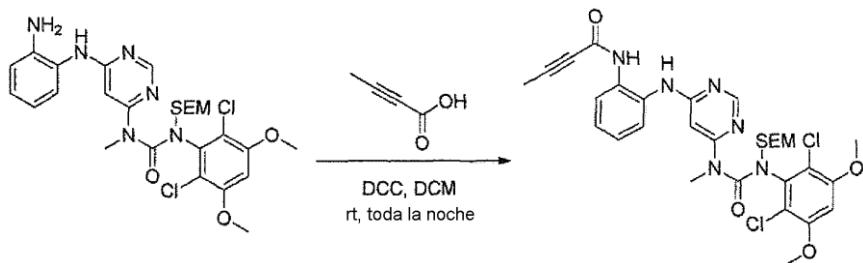
A una disolución agitada de 4-amino-3-nitro-fenol (1,54 g, 10 mmoles) e hidrocloruro de (2-cloro-etil)-dimetilamina (1,43 g, 10 mmoles) en butanona (40 ml) se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10 g, 30 mmoles) y NaI (150 mg, 1 mmol). La disolución se calentó lentamente hasta 80°C a lo largo de una hora. Después la disolución se agitó a 80°C durante 2 horas. La disolución se filtró a través de Celite® y se lavó con acetona. La disolución se evaporó con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para producir el compuesto del título (1,0 g, rendimiento: 45%) como un sólido marrón.  $^1\text{H}$ -RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 7,38 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,16 (dd, 2H), 6,99 (d, 1H), 3,98 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,20 (s, 6H); MS (ESI) 226 [M+H] $^+$ .

20 Ejemplo - 128



(2-{6-[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido}-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-amida del ácido but-2-inoico

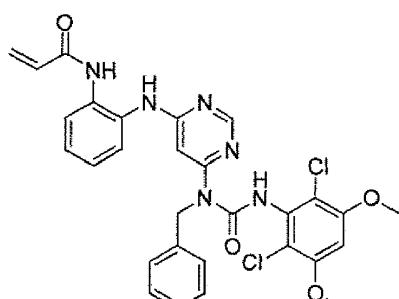
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 2-nitro-fenilamina en la etapa (d), omitiendo la etapa (e), y sustituyendo la etapa (g) con el siguiente procedimiento más abajo para producir el compuesto del título (7 mg, rendimiento: 4,8% a lo largo de cinco etapas).  $^1\text{H}$  RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 11,97 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI): 529 [M+H] $^+$ .



5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-amino-fenil)-{6-[3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ureido]-pirimidin-4-il}-carbámico (50 mg, 0,075 mmoles) y DCC (42 mg, 0,2 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió una disolución de ácido but-2-inoico (13 mg, 0,15 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (1 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 34%). MS (ESI): 659 [M+H]<sup>+</sup>.

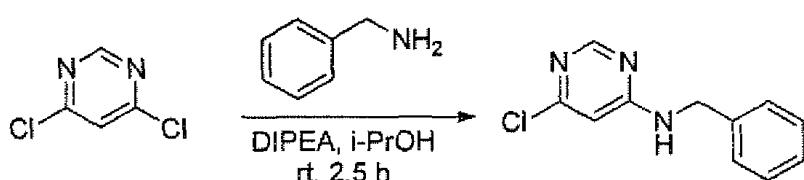
El compuesto 129 se sintetizó de una manera similar como el compuesto 100.

#### Ejemplo - 130



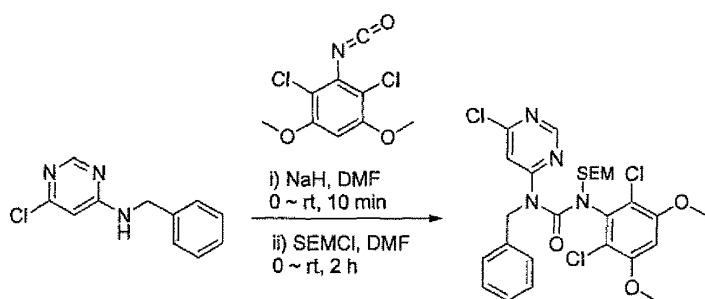
10 N-(2-{6-[1-Bencil-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida  
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 2-nitrofenilamina y 1-bencil-1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) para producir el compuesto del título (26 mg, rendimiento: 20% a lo largo de cinco etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 12,27 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,33-7,19 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,95 (s, 6H); MS (ESI): 593 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 1-bencil-1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea



20 a. Bencil-(6-cloro-pirimidin-4-il)-amina

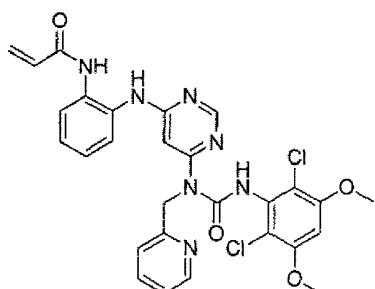
25 A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (1,5 g, 10 mmoles) en iPrOH (40 ml) y DIPEA (1,55 g, 12 mmoles) se añadió una disolución de bencilamina (1,28 g, 12 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (1,5 g, rendimiento: 68%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (s a, 1H), 7,20-7,38 (m, 5 H), 6,35 (s, 1H), 4,52 (s, 2H); MS (ESI): 220 [M+H]<sup>+</sup>.



b. 1-Bencil-1-(6-chloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea

A una disolución de bencil-(6-chloro-pirimidin-4-il)-amina (800 mg, 3,64 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió NaH (60%, 218 mg, 5,45 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 1-isocianato-3,5-dimetoxi-benceno (Procedimiento 2A, etapas a-d; 1,35 g, 5,45 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (2 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (1,7 g, rendimiento: 77%). MS (ESI): 599 [M+H]<sup>+</sup>.

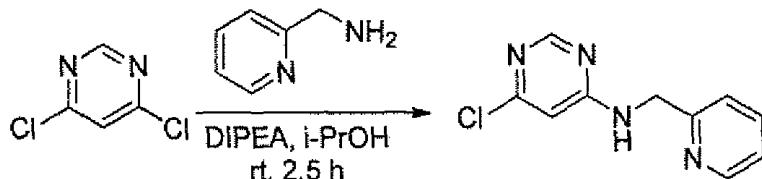
**Ejemplo -131**



N-(2-{[3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida

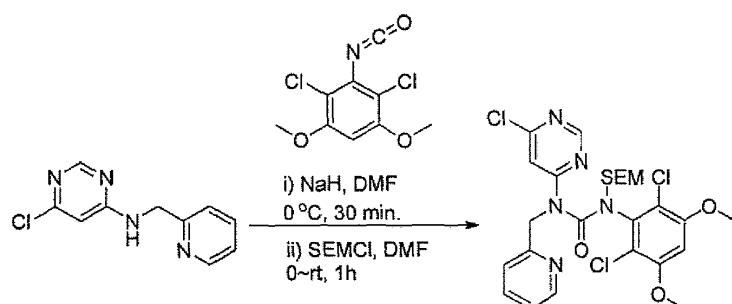
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 2-nitrofenilamina y 1-(6-chloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) para producir el compuesto del título (35 mg, rendimiento: 13% a lo largo de cinco etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 12,15 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,17 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,94 (s, 6H); MS (ESI): 594 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 1-(6-chloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea



a. (6-Chloro-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina

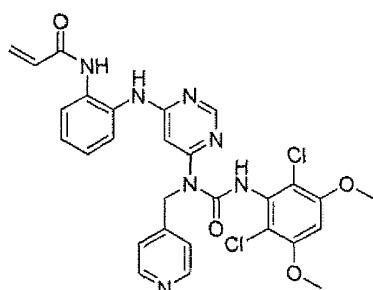
A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (1 g, 7 mmoles) en iPrOH (40 ml) y DIPEA (1,16 g, 9 mmoles) se añadió una disolución de 2-piridinilmoxinamina (970 mg, 9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 78%). MS (ESI): 221 [M+H]<sup>+</sup>.



b. 1-(6-Chloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-3-(2-trimetilsilanol-etoximetil)-urea

A una disolución de (6-cloro-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilmetil-amina (200 mg, 0,91 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió NaH (60%, 55 mg, 1,37 mmoles) a  $0^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 1-isocianato-3,5-dimetoxi-benceno (Procedimiento 2A, a-d; 337 mg, 1,37 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió SEMCl (230 mg, 1,37 mmoles) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NH4Cl acuoso saturado para detener la reacción. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el producto del título (420 mg, rendimiento: 78%). MS (ESI): 598 [M+H]<sup>+</sup>.

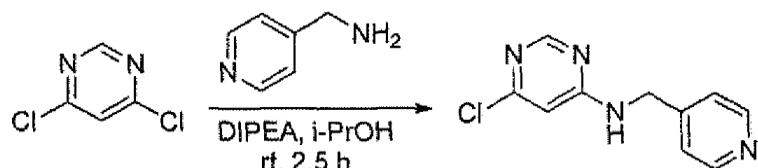
**Ejemplo - 132**



15 N-(2-{3-(2,6-DICLORO-3,5-DIMETOXI-FENIL)-1-PIRIDIN-4-ILMETIL-UREIDO}-PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-ACRILAMIDA

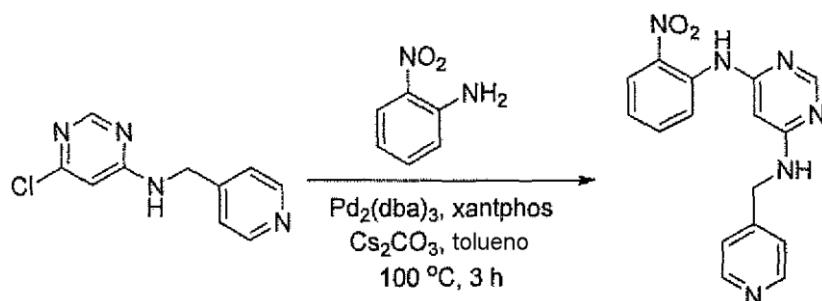
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-piridin-4-ilmetil-urea en la etapa (e) para producir el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 8,1%). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 12,03 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,94 (s, 6H); MS (ESI): 594 [M+H]<sup>+</sup>.

Preparación de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-piridin-4-ilmetil-urea



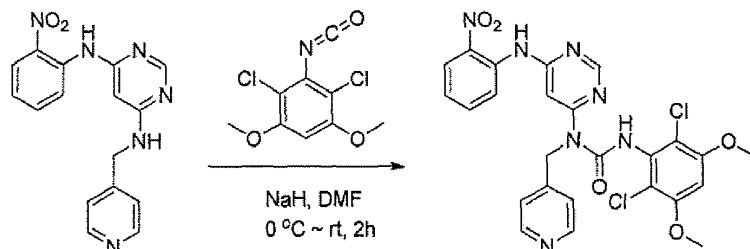
a. (6-Chloro-pirimidin-4-il)-piridin-4-ilmetil-amina

25 A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (1,5 g, 10,5 mmoles) y DIPEA (1,62 g, 12,6 mmoles) en iPrOH (40 ml) se añadió 4-piridinilmoxinamina (1,2 g, 11 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (1,8 g, rendimiento: 80%). MS (ESI): 221 [M+H]<sup>+</sup>.



## b. N-(2-Nitro-fenil)-N'-piridin-4-ilmetil-pirimidin-4,6-diamina

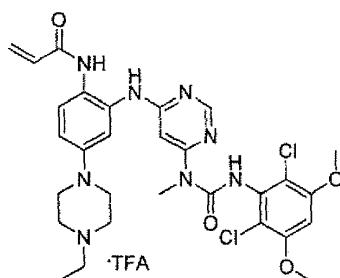
Una mezcla desgasificada de (6-cloro-pirimidin-4-il)-piridin-4-ilmetil-amina (500 mg, 2,27 mmoles), 2-nitroanilina (317 mg, 2,3 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (200 mg, 0,22 mmoles), Xantphos (253 mg, 0,44 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,48 g, 9,35 mmoles) en tolueno (10 ml) se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa seguido de cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (330 mg, rendimiento: 45%). MS (ESI): 323 [M+H]<sup>+</sup>.



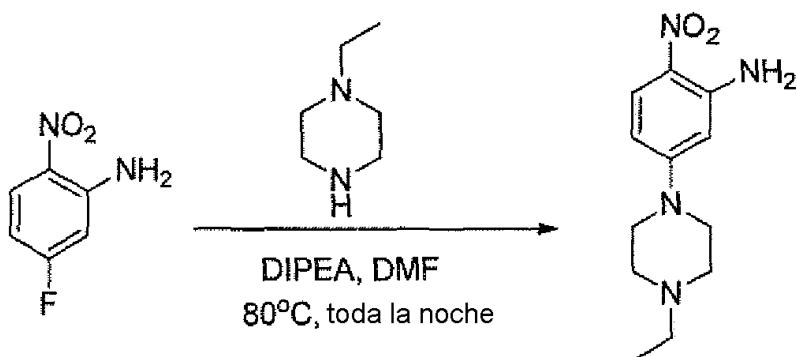
## c. 3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-[6-(2-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-piridin-4-ilmetil-urea

- 10 A una disolución de N-(2-nitro-fenil)-N'-piridin-4-ilmetil-pirimidin-4,6-diamina (330 mg, 1,02 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió NaH (60%, 56 mg, 1,4 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 1-isocianato-3,5-dimetoxibenceno (Procedimiento 2A, etapas a-d; 345 mg, 1,4 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (2 ml) para detener la reacción. La mezcla se concentró y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhídrido  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante TLC prep. para obtener el compuesto del título (190 mg, rendimiento: 33%). MS (ESI): 570 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15

## Ejemplo - 133



- 20 Preparación de 5-(4-etil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina

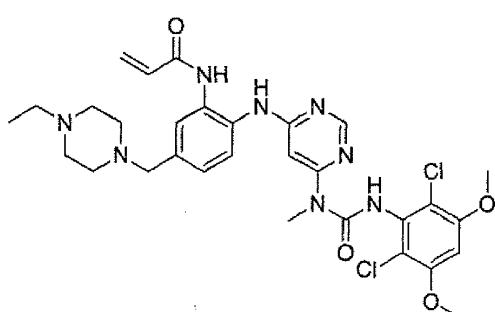


## 1. 1-(4-Etil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina

Una mezcla de 1-ethyl-piperazina (1,2 ml, 9,6 mmoles), 5-fluoro-2-nitro-fenilamina (1 g, 6,4 mmoles), DIPEA (1,24 g, 9,6 mmoles) en DMF (15 ml) se calentó a 80°C toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para producir el compuesto del título (1 g, rendimiento: 63%). ESI-MS: 251 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Sal del ácido N-[2-{3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido]-pirimidin-4-ilamino}-4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-fenil]-acrilamida trifluoroacético
- 10 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 5-(4-ethyl-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina en la etapa (a) para producir el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 39%). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, Metanol-d4) δ 8,37 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,43-6,38 (m, 3H), 5,78 (d, 1H), 3,96-3,88 (m, 8H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,33-3,08 (m, 6H), 1,40 (t, 3H); MS (ESI): 629 [M+H]<sup>+</sup>.

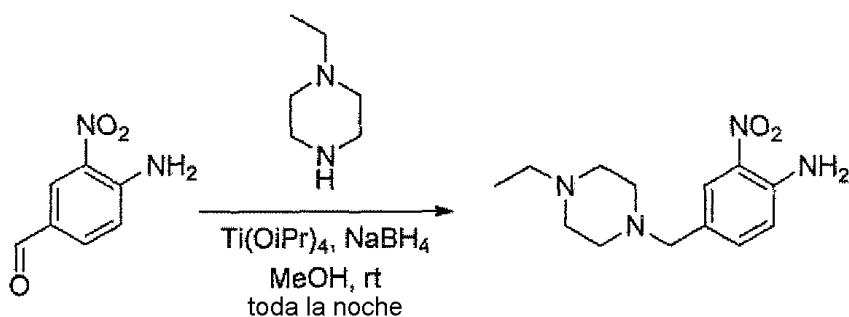
## 15 Ejemplo - 135



## N-[2-{3-(2,6-Dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-methyl-ureido]-pyrimidin-4-ylamino}-5-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]acrylamide

- 20 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-nitro-fenilamina (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) para producir el compuesto del título (30 mg, rendimiento: 31% a lo largo de cinco etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 11,97 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,50-2,25 (m, 10H), 0,98 (t, 3H); MS (ESI): 643 [M+H]<sup>+</sup>.

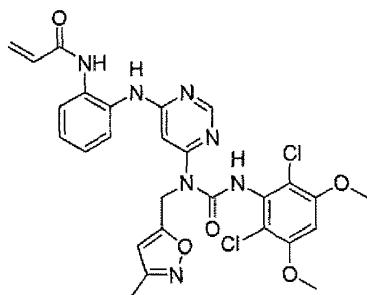
- 25 Preparación de 4-(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-nitro-fenilamina



a. 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-nitro-fenilamina.

A una disolución agitada de 1-ethyl-piperazina (1,37 g, 12 mmoles) en MeOH (30 ml) se añadió Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> (1,73 g, 6 mmoles). Después la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió 4-amino-3-nitro-benzaldehído (Procedimiento 2F, etapas a-b, 1,5 g, 9 mmoles) en MeOH (10 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se añadió NaBH<sub>4</sub> (380 mg, 10 mmoles), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. La concentración dio un producto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, para obtener el compuesto del título (800 mg, rendimiento: 34%). MS (ESI): 265 [M+H]<sup>+</sup>

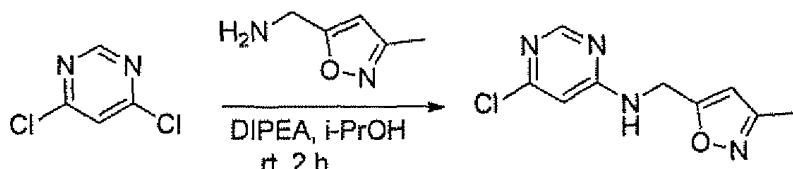
#### Ejemplo - 136



N-(2-{3-[2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil]-1-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-ureido}-pirimidin-4-ilamino)-acrilamida

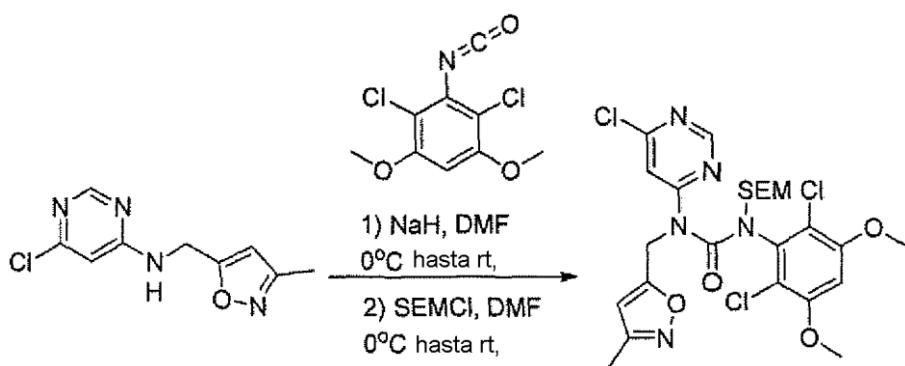
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetyl)-urea (preparación mostrada más abajo) en la etapa (d) y hierro/ácido acético a 60°C en la etapa (f) para producir el compuesto del título (26 mg, rendimiento: 12% en cinco etapas). <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 11,78 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,52-6,43 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI): 598 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación de 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetyl)-urea



a. (6-Chloro-pirimidin-4-il)-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina.

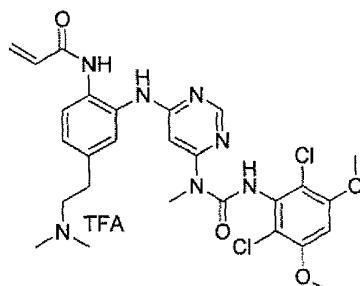
A una disolución de 4,6-dicloro-pirimidina (660 mg, 4,46 mmoles) en iPrOH (40 ml) y DIEA (690 mg, 5,35 mmoles) se añadió una disolución de C-piridin-2-il-metilamina (560 mg, 5 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, y se concentraron a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título (650 mg, rendimiento: 65%). MS (ESI): 225 [M+H]<sup>+</sup>.



b. 1-(6-Chloro-pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-urea.

- 5 A una disolución de (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amina (300 mg, 1,34 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió NaH (60%, 80 mg, 2 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 1-isocianato-3,5-dimetoxi-benceno (Procedimiento 2A, etapas a-d, 337 mg, 1,37 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Se añadió SEMCl (230 mg, 1,37 mmoles) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. para detener la reacción. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. El filtrado se evaporó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el producto del título (440 mg, rendimiento: 55%). MS (ESI): 604 [M+H]<sup>+</sup>
- 10

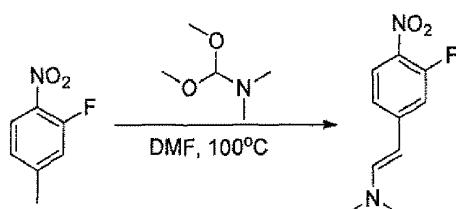
#### Ejemplo - 137



- 15 Sal de TFA de N-[2-{3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-ureido]-pirimidin-4-ilamino)-4-(2-dimetilamino-etil)-fenil]-acrilamida

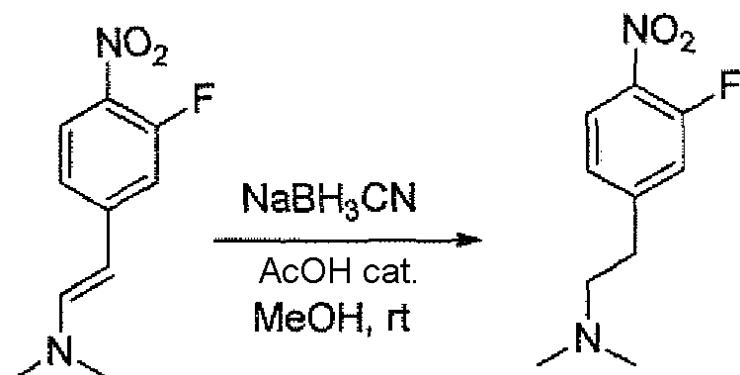
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G sustituyendo 5-(2-dimetilamino-etil)-2-nitro-fenilamina (preparada mediante el método descrito más abajo) en la etapa (d) para producir el compuesto del título (39 mg, rendimiento: 29%) como una sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 11,86 (s, 1H), 9,76-9,70 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,57-6,48 (m, 2H), 6,24 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,35-3,28 (m, 5H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,79 (s, 6H); MS (ESI): 588 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 5-(2-Dimetilamino-etil)-2-nitro-fenilamina



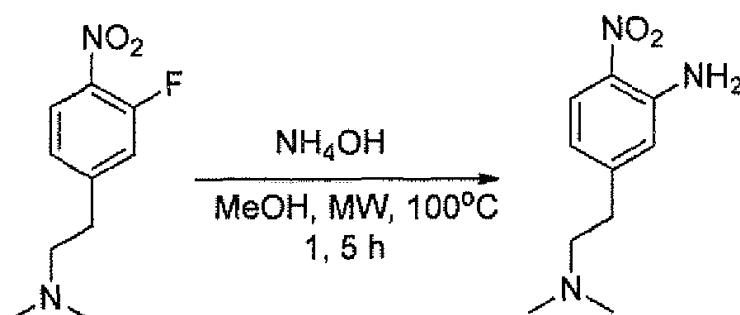
a. [2-(3-Fluoro-4-nitro-fenil)-vinil]-dimetil-amina.

- 25 Una mezcla de 2-fluoro-4-metil-1-nitro-benceno (3 g, 19,3 mmoles), dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (10 ml) y 3 ml de DMF (30 ml) se calentó a 125°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida para dar un sólido morado. La trituración con hexanos dio el producto del título puro (2,5 g, rendimiento: 63%). MS (ESI): 211 [M+H]<sup>+</sup>.



b. [2-(3-Fluoro-4-nitro-fenil)-ethyl]-dimetil-amina.

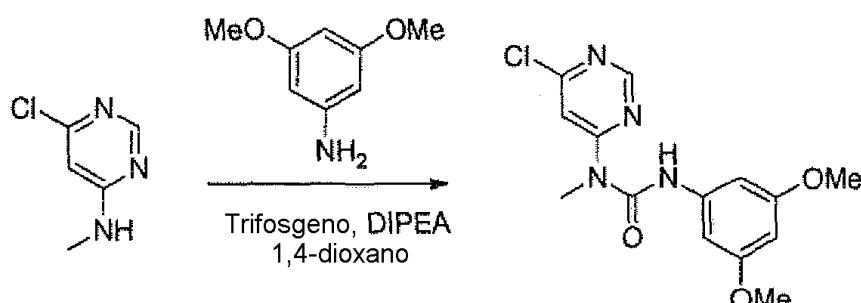
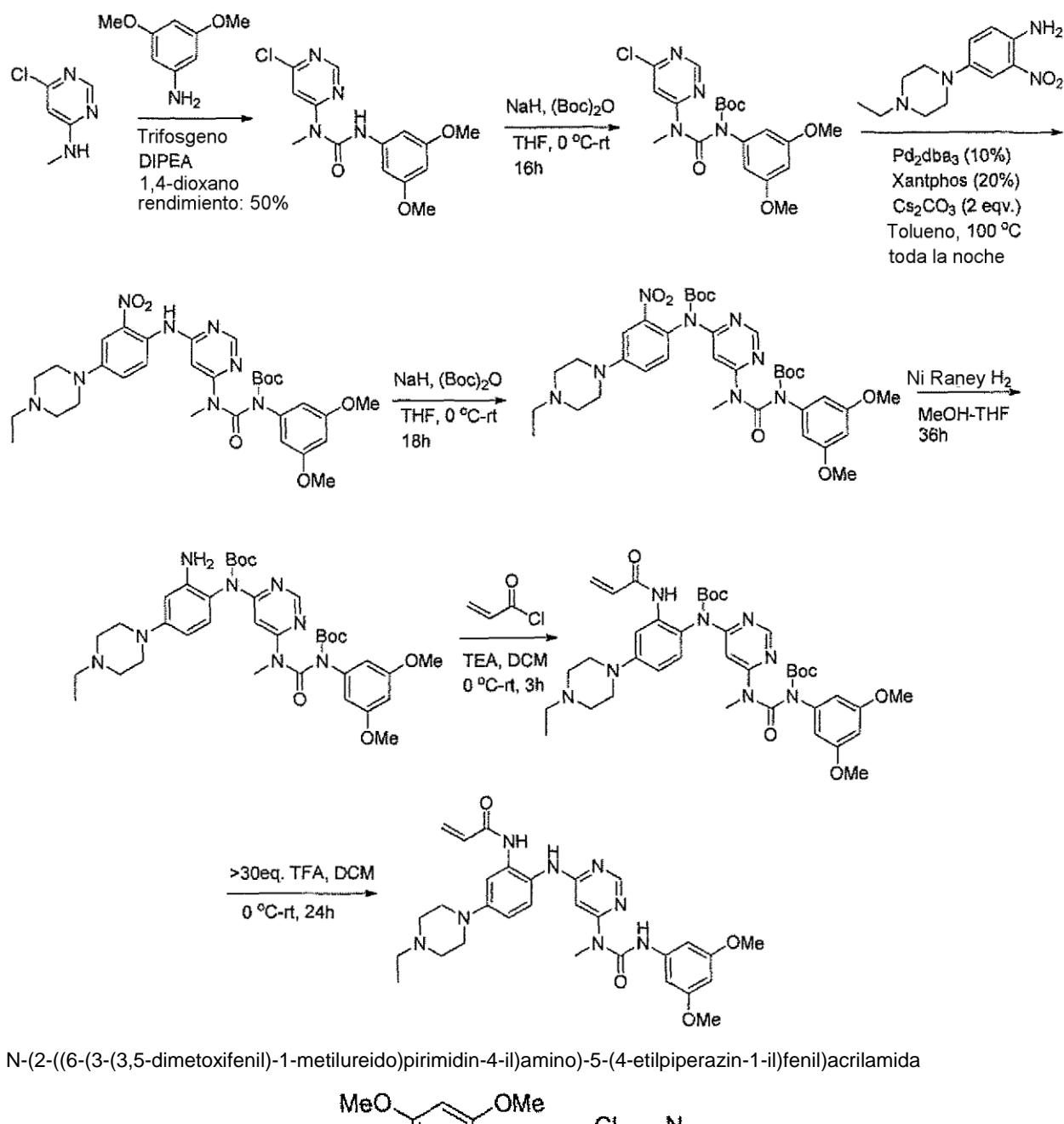
5 A una disolución de [2-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-vinil]-dimetil-amina (1,7 g, 8 mmoles) en MeOH, se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (770 mg, 12 mmoles) y una gota de AcOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se paralizó con agua. Tras eliminar todos los volátiles a vacío, el residuo se extrajo dos veces con metanol al 10% en DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a vacío dio un producto bruto, que se purificó mediante columna de fase inversa para producir el compuesto del título (1,08 g, rendimiento: 63%). MS (ESI): 213  $[\text{M}+\text{H}]^+$



10 c. 5-(2-Dimetilamino-ethyl)-2-nitro-fenilamina

A una disolución de [2-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-ethyl]-dimetil-amina (800 mg, 3,76 mmoles) en MeOH (20 ml) se añadió hidróxido de amoníaco (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  bajo calentamiento con microondas durante 1,5 horas. El sólido amarillo resultante se recogió y se lavó con agua, se secó a vacío y se combinó con un lote anterior para dar el compuesto del título puro (560 mg, rendimiento: 55%). MS (ESI): 210  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

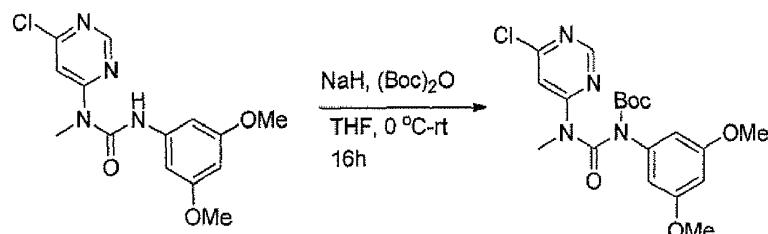
15 **Procedimiento 2H: Ejemplo - 139**



a. 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metilurea

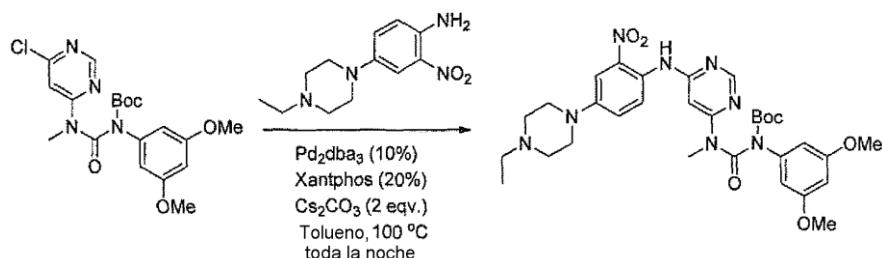
- 5 A una disolución agitada de 6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina (1 g, 6,965 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió DIPEA (3,6 ml, 20,895 mmoles) y trifluorogéno (0,81g, 2,786 mmoles) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 70°C, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se añadió vía una cánula a una disolución de 3,5-dimetoxianilina (1,2 g, 8,358 mmoles) y DIPEA (1,2 ml, 6,965 mmoles) en dioxano (4 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (hexanos:EtOAc, 7:3), la
- 10

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos:EtOAc, 70:30) para producir 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metilurea (1,1 g, rendimiento: 50%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300Mhz): δ 12,38 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,26 (t, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,45 (s, 3H); MS (ESI): 323,10 [M+H]<sup>+</sup>.



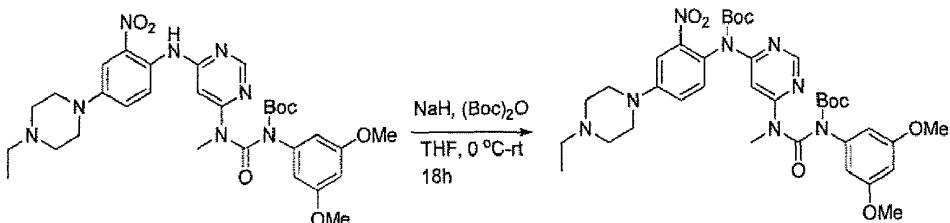
b. 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilurea

Se añadió NaH (0,124 g, 3,098 mmoles) a una disolución agitada de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metilurea (0,5 g, 1,549 mmoles) en DMF anhidra (4 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min., y se añadió el dicarbonato de di-terc-butilo (0,50 ml, 2,323 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua fría en exceso. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos:EtOAc, 80:20) para producir el compuesto del título (0,45 g, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300Mhz): δ 8,72 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 6,43-6,37 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ESI): 424,10 [M+2]<sup>+</sup>.



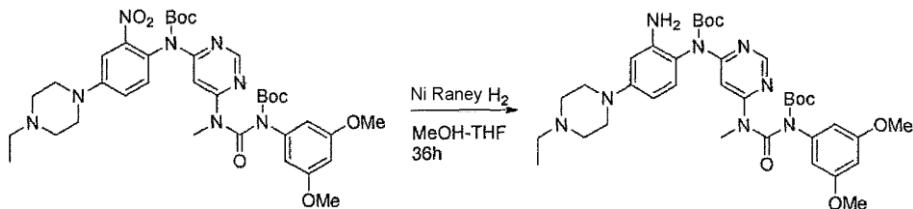
c. 1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-3-(6-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-methyl-1-tert-butoxycarbonilurea

Se recogieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,095 g, 0,104 mmoles) y Xantphos (0,1202 g, 0,208 mmoles) en 10 ml de tolueno seco en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La purga de gas argón se continuó durante 5-10 min. adicionales. Despues se añadió 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-dimetil-3-terc-butoxicarbonilurea (0,43 g, 1,042 mmoles) y 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitroanilina (Procedimiento 2C, Etapas a - c; 0,317 g, 1,25 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se purgó con gas argón durante 5 min., y después se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,676 g, 2,08 mmoles). La purga de gas argón se continuó durante 5 min. adicionales antes de cerrar herméticamente el vial de reacción. Despues, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (DCM:MeOH, 98:2), la masa de la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH/97:3) para producir el compuesto del título (0,250 g, 37% de rendimiento). <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300Mhz): δ 9,30 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,42 (d, 2H), 6,36 (t, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,49 (q, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,14 (t, 3H); MS (ESI): 637,4 [M+H]<sup>+</sup>.



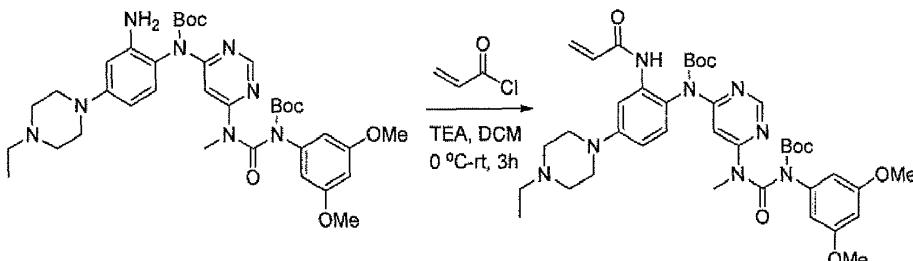
d. (6-(3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-tert-butoxycarbonilureido)pyrimidin-4-yl)(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-nitrophenyl)carbamato de terc-butilo

Se añadió NaH (0,0314 g, 0,786 mmoles) a una disolución agitada de 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-((4-(4-etylpirazin-1-il)-2-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-3-metil-1-terc-butil carbonato urea (0,25 g, 0,393 mmoles) en DMF anhidra (4 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min. Despues se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,12 ml, 0,589 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua fría. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH, 97:3) para producir el compuesto del título (0,280 g, 96% de rendimiento) como un sólido marrón. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,44-6,21 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,49 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,49 (q, 2H), 1,38 (d, 18H), 1,14 (t, 3H); MS (ESI): 737,5 [M+H]<sup>+</sup>.



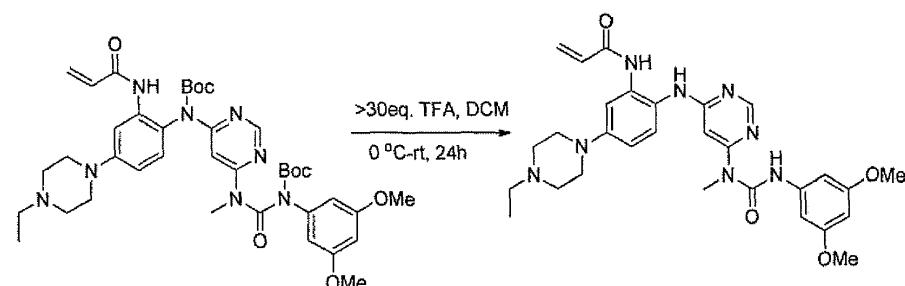
e. (2-Amino-4-(4-etylpirazin-1-il)fenil)(6-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (6-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)(4-(4-etylpirazin-1-il)-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (0,280 g, 0,380 mmoles) y níquel Raney (0,05 g) en una mezcla de MeOH y THF (1:1) (10 ml) se agitó durante 36 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (0,14 g, 52% de rendimiento). MS (ESI): 707,7 [M+H]<sup>+</sup>.



f. (2-Acrylamido-4-(4-etylpirazin-1-il)fenil)(6-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

A una disolución agitada de (2-amino-4-(4-etylpirazin-1-il)fenil)(6-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,14 g, 0,183 mmoles) en DCM anidro (5 ml) se añadió TEA (0,08 ml, 0,594 mmoles) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min. y se añadió lentamente el cloruro de acriloilo (0,03 ml, 0,396 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH, 97:3) para producir el compuesto del título (0,070 g, 46% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI): 761,4 [M+H]<sup>+</sup>.

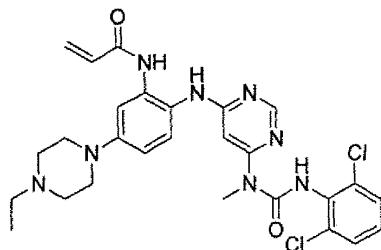


g. N-(2-((6-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etylpirazin-1-il)fenil)acrilamida

Se añadió lentamente TFA (0,35 ml, 5 vol) a una disolución agitada de (2-acrilamido-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)(6-(3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,070 g, 0,124 mmoles) en DCM seco (2 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante LCMS, y, tras

5 terminar la reacción, los disolventes en exceso se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con DCM y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH, 97:3) para producir 45 mg del producto deseado con una pureza mediante HPLC de 80%, que se purificó mediante HPLC preparativa (Condiciones: Columna: 10 XBRIDGE-C18 (19,0 x 150 mm, 5 micrómetros); (Fase móvil: A; 0,1% de TFA en agua, B; ACN) para producir el compuesto del título (19 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 12,85 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,22-6,13 (m, 2H), 5,80-5,73 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,28 (t, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,60 (t, 4H), 2,47 (q, 2H), 1,12 (t, 3H); MS (ESI): 561,60 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC: 96,04%, rt: 6,40 min.

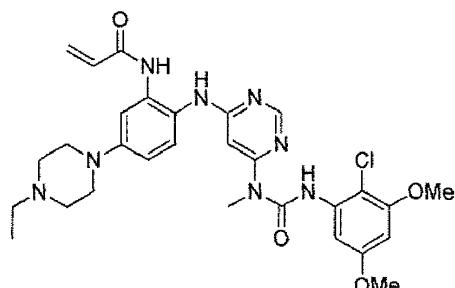
15 **Ejemplo - 140**



N-(2-((6-(3-(2,6-dichlorophenyl)-1-metylureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2H (Ejemplo 139), sustituyendo 2,6-dicloroanilina en la etapa (a) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano en la etapa (b) para producir el compuesto del título (18 mg, 3,2% de rendimiento) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 12,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,25-6,16 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,35-3,24 (m, 7H), 2,62 (t, 4H), 2,49 (q, 2H), 1,14 (t, 3H); MS (ESI): 569,10 [M]<sup>+</sup>; HPLC: 96,98%, rt: 3,49 min.

**Ejemplo - 141**

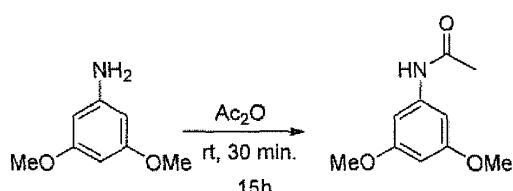


25

N-(2-((6-(3-(2-cloro-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2H (Ejemplo 139), sustituyendo 2-cloro-3,5-dimetoxyanilina (procedimiento mostrado más abajo) en la etapa (a) para producir el compuesto del título (20 mg, 6,8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 13,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,79-5,74 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,28 (t, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (t, 4H), 2,47 (q, 2H), 1,12 (t, 3H); MS (ESI): 595,15 [M]<sup>+</sup>; HPLC: 98,14%, rt: 3,49 min.

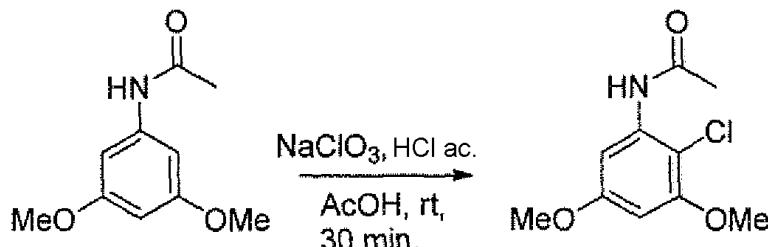
Preparación de 2-cloro-3,5-dimetoxyanilina



## a. N-(3,5-dimetoxifenil)acetamida

Se añadió lentamente anhídrido acético (6,5 ml) a una disolución agitada de 3,5-dimetoxianilina (10 g, 65,359 mmoles) en tolueno (50 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 h. Tras terminar la reacción, la reacción se diluyó con hexano y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir el compuesto del título (12,5 g, 98% de rendimiento) como un sólido blanquecino.  $^1\text{HRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Mhz):  $\delta$  7,38 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI): 196,1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

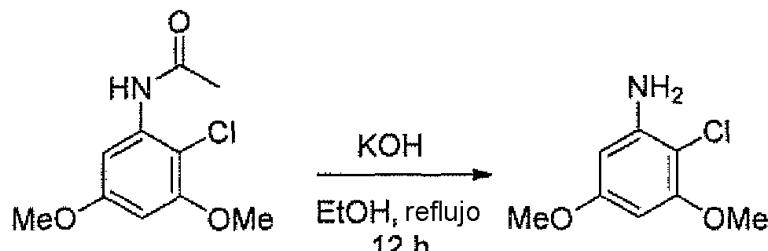
5



## b. N-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)acetamida

10 A una disolución agitada de N-(3,5-dimetoxyfenil)-acetamida (5 g, 25,64 mmoles) en ácido acético (17 ml) se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico al 32% (14 ml), seguido de una disolución de clorato de sodio (1,16 g, 11 mmoles) en agua (1,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min. a 0°C. Despues, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se hizo básica con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en polvo. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc, 88:12) para producir el compuesto del título (1,8 g, 31% de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{HRMN}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300Mhz):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); MS (ESI): 230,2 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

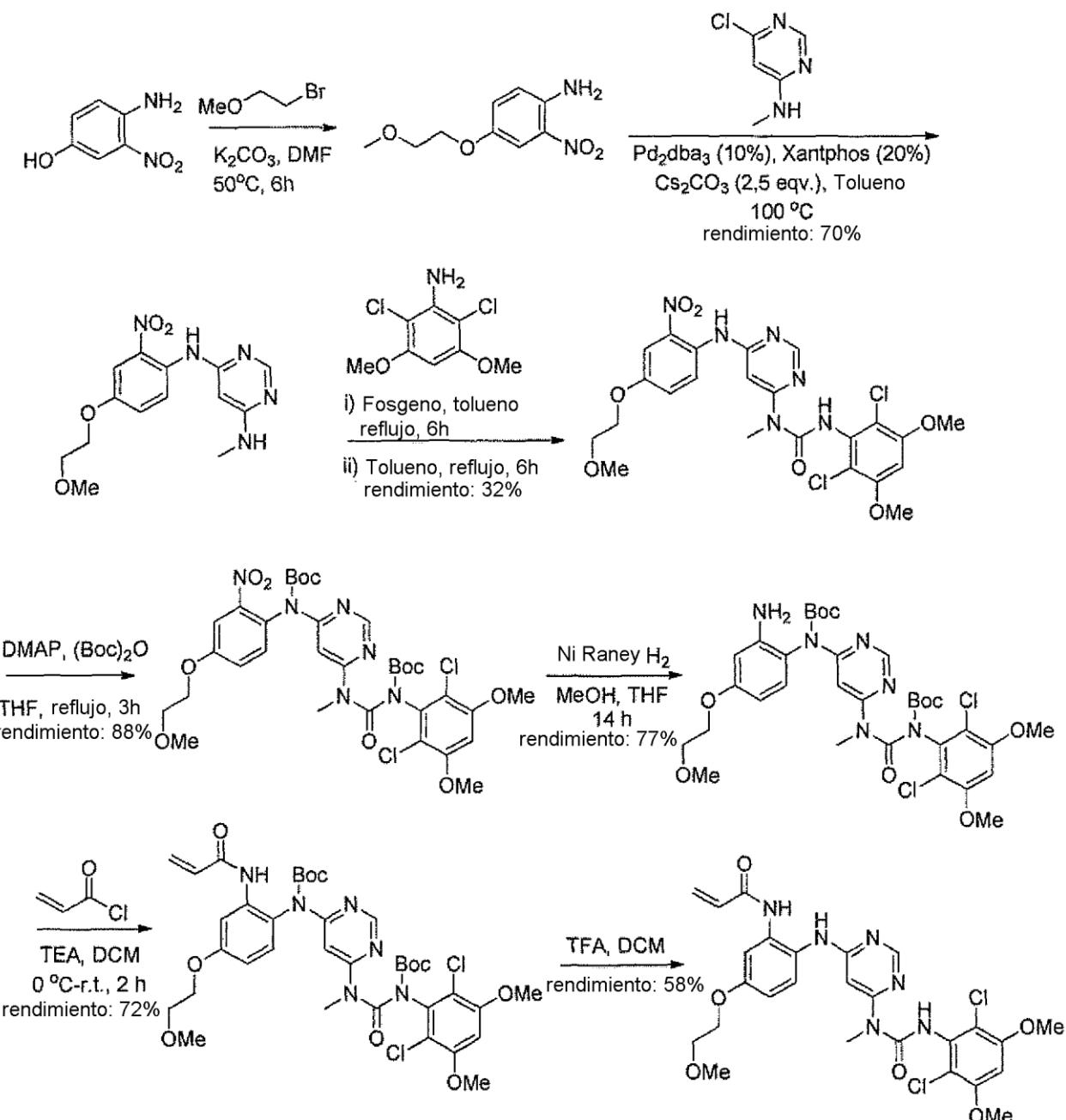


## c. 2-cloro-3,5-dimetoxianilina

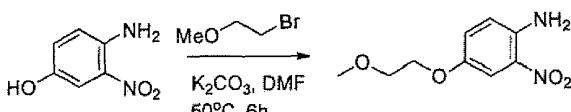
20 Se añadió hidróxido de potasio (2,19 g, 39,18 mmoles) a una disolución de N-(2-cloro-3,5-dimetoxyfenil)acetamida (1,8 g, 7,837 mmoles) en EtOH (100 ml) y agua (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a refugio durante 12 h. El EtOH en exceso se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se repartió entonces entre agua y éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título (1,2 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{HRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Mhz):  $\delta$  5,97 (s, 2H), 4,08 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI): 188,1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

**Procedimiento 21: Ejemplo - 142**

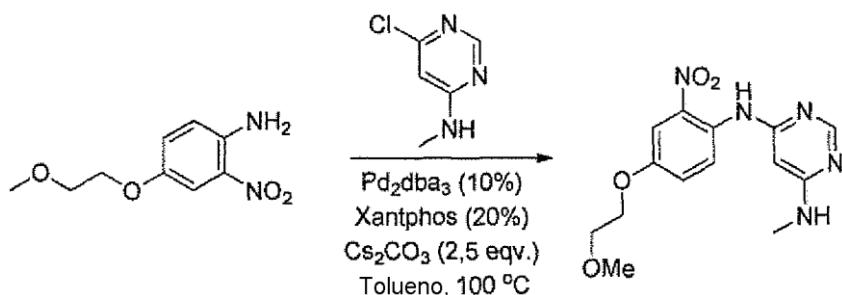


N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pyrimidin-4-il)amino)-5-(2-methoxietoxi)phenyl)acrilamida

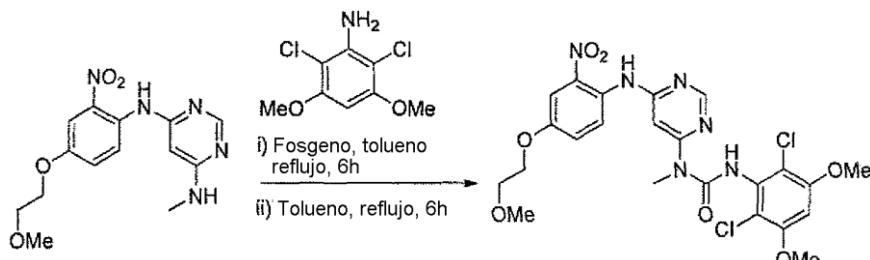


a. 4-(2-methoxietoxi)-2-nitroaniline

- 5 Se añadió carbonato de potasio seco y en polvo (3,58 g, 0,025 moles) a una disolución de 4-amino-3-nitrofenol (2 g, 0,012 moles) en DMF (20 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. A esto, se añadió gota a gota 1-bromo-2-metoxioxina (1,34 ml, 0,014 moles), y la mezcla de reacción resultante se puso a reflugio toda la noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,6 g, rendimiento: 24%) como un sólido. MS (ESI): 213,15 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

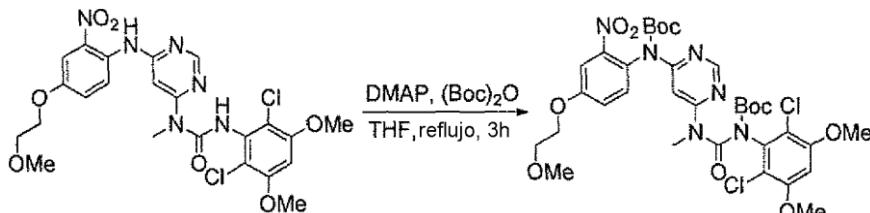
b. N<sup>4</sup>-(4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil)-N<sup>6</sup>-metilpirimidin-4,6-diamina

Se recogieron 4-(2-metoxietoxi)-2-nitroanilina (0,6 g, 2,830 mmoles) y 6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina (0,404 g, 2,830 mmoles) en 10 ml de tolueno seco en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La purga de gas argón se continuó durante 5-10 min. adicionales. Después se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 g, 7,075 mmoles, 2,5 eq.) y Xantphos (0,490 g, 0,849 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se purgó con gas argón durante 5 min., seguido de la adición de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,518 g, 0,566 mmoles). La purga de gas argón se continuó durante 5 min. adicionales antes de cerrar herméticamente el vial de la reacción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 7 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (DCM:MeOH, 98:2), la masa de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se evaporó a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,93 g, rendimiento: 70%); MS (ESI): 320,3 [M+H]<sup>+</sup>.



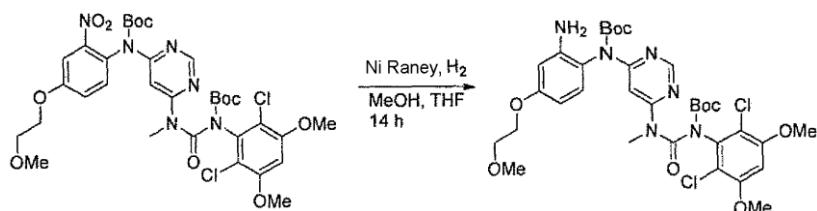
## c. 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil)amino) pirimidin-4-il)-1-metilurea

A una disolución agitada de 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina (500 mg, 2,252 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió fosgeno al 20% en tolueno (4,4 ml, 9,0 mmoles) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 90°C, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se disolvió en tolueno (10 ml). A esto, se añadió N4-(4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil)-N<sup>6</sup>-metilpirimidin-4,6-diamina (0,718 g, 8,358 mmoles, 1,0 eq.). La mezcla de reacción resultante se puso entonces a refluxo durante 6 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (hexanos:EtOAc, 7:3), la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a vacío para obtener una mezcla de reacción bruta. El sólido precipitado al añadir acetato de etilo a la mezcla de reacción bruta se filtró, se lavó con éter y pentano para producir el compuesto del título (0,285, rendimiento: 32%) como un sólido blanco. MS (ESI): 567,0 [M+H]<sup>+</sup>.



## d. (6-(3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)(4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo

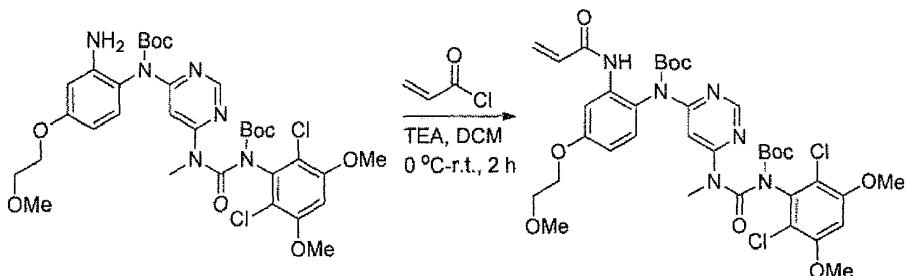
Se añadió DMAP (0,025 g, 0,2 mmoles), y dicarbonato de di-terc-butilo (0,438 g, 2,009 mmoles) a una disolución agitada de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-((4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-1-metilurea (0,285 g, 0,502 mmoles) en THF anhídrido (10 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se puso a refluxo durante 3-4 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (hexanos:EtOAc, 1:1), la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (0,35 g, rendimiento: 88%) como un sólido blanquecino. MS (ESI): 767,1 [M+H]<sup>+</sup>.



e. (2-Amino-4-(2-metoxietoxi)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butil carbonato ureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

5 Se añadió níquel Raney (0,05 g) a una disolución de (6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)(4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (0,350 g, 0,456 mmoles) en una mezcla de THF y MeOH (10 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para producir un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:DCM, 5:95) para producir el compuesto del título (0,26 g, rendimiento: 77%) como un sólido. MS (ESI): 737,2 [M+H]<sup>+</sup>.

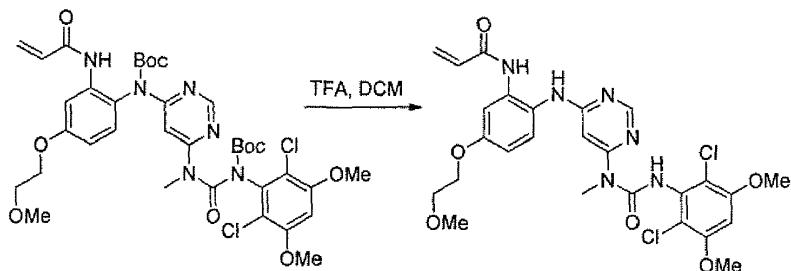
10



f. (2-Acrilamido-4-(2-metoxietoxi)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

15 A una disolución agitada de (2-amino-4-(2-metoxietoxi)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,26 g, 0,352 mmoles) en DCM anhidro (6 ml) se añadió TEA (0,09 ml, 0,704 mmoles) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min., y se añadió lentamente el cloruro de acriloilo (0,04 ml, 0,528 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (0,200 g, rendimiento: 72%) como un sólido. MS (ESI): 791,2 [M+H]<sup>+</sup>.

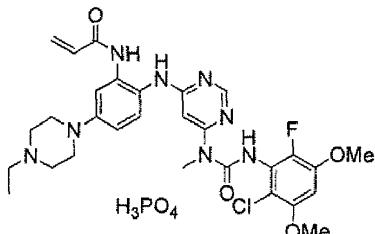
20



g. N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)fenil)acrilamida

25 Se añadió lentamente TFA (0,38 ml, 5,05 mmoles) a una disolución agitada de (2-acrilamido-4-(2-metoxietoxi)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,2 g, 0,252 mmoles) en DCM seco (2 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante LCMS. Tras terminar la reacción, los disolventes en exceso se eliminaron a presión reducida. El sólido bruto se lavó con éter para producir el compuesto del título (86 mg, rendimiento: 58%) como un sólido blanco.

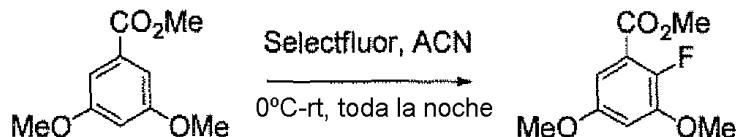
30 <sup>1</sup>HRMN (DMSO-d6, 400MHz): δ12,01 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,23 (d, 2H), 5,72(d, 1H), 4,08 (m,2H), 3,93 (s, 6H), 3,66 (m, 2H), 3,31(s,3H), 3,23(s,3H). MS (ESI): 591,3 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC: 96,04%, rt: 3,72 min.

**Ejemplo: 144**

N-((2-((6-(3-(2-chloro-6-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-ethylpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

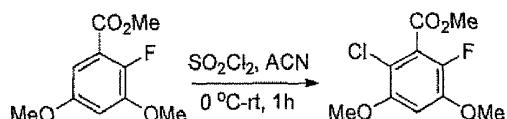
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 21 (Ejemplo 142), sustituyendo N<sup>4</sup>-(4-(4-ethylpiperazin-1-il)-2-nitrofenil)-N<sup>6</sup>-methylpirimidin-4,6-diamina (Procedimiento 2C, Ejemplo 108, Etapas a - d) y 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina (Procedimiento mostrado más abajo) en la etapa (c) para producir el penúltimo compuesto del título (0,46 mg, rendimiento: 2,6% a lo largo de cinco etapas) como un sólido blanquecino. MS (ESI): 813,1 [M+H]<sup>+</sup>. La amina libre (46 mg, 0,075 mmoles) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo:DCM:MeOH y se trató con ácido fosfórico (7 mg, 0,075 mmoles). Tras agitar durante 1 h, el sólido precipitado se filtró y se lavó con éter y pentano para producir el compuesto del título (34,7 mg, rendimiento: 65%) como un sólido blanquecino.  
<sup>1</sup>HRMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 12,15 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 6,25-6,20 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (t, 4H), 3,14 (t, 4H), 2,54-2,50 (m, 5H), 1,05 (t, 3H); MS (ESI): 613,2 (M-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)<sup>+</sup>; HPLC: 98,6%, rt: 6,13 min.

Preparación de 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina



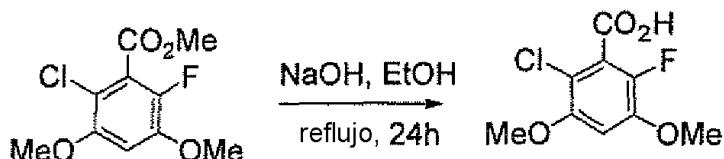
a. 2-Fluoro-3,5-dimethoxybenzoato de metilo

Una suspensión de Selectfluor (48,9 g, 0,15 moles) en acetonitrilo (1,1 l) se añadió a una disolución de 3,5-dimetoxibenzoato de metilo (20 g, 0,10 moles) en acetonitrilo a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con disolución saturada de carbonato de sodio y acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente hexano/éter 30:1 hasta 4:1) para producir el compuesto del título (4 g, rendimiento: 16,9%).



b. 2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimethoxybenzoato de metilo

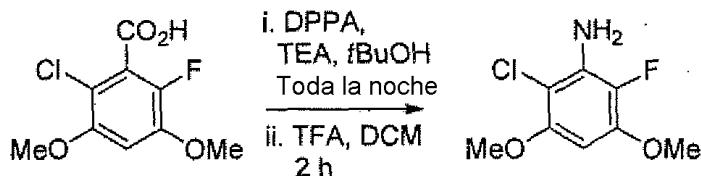
Se añadió SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,20 g, 0,016 moles) gota a gota a una disolución de 2-fluoro-3,5-dimetoxibenzoato de metilo (3,5 g, 0,016 moles) en acetonitrilo (40 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se paralizó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando eluyente (gradiente hexano/éter (20:1) hasta hexano/éter (5:1) para producir el compuesto del título (2,7 g, rendimiento: 67%) como un sólido.



c. Ácido 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimethoxybenzoico

Una suspensión de 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxibenzoato de metilo (2,7 g, 0,010 moles) e hidróxido de sodio (1,088 g, 0,0272) en etanol anhidro (30 ml) se puso a reflugio durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta

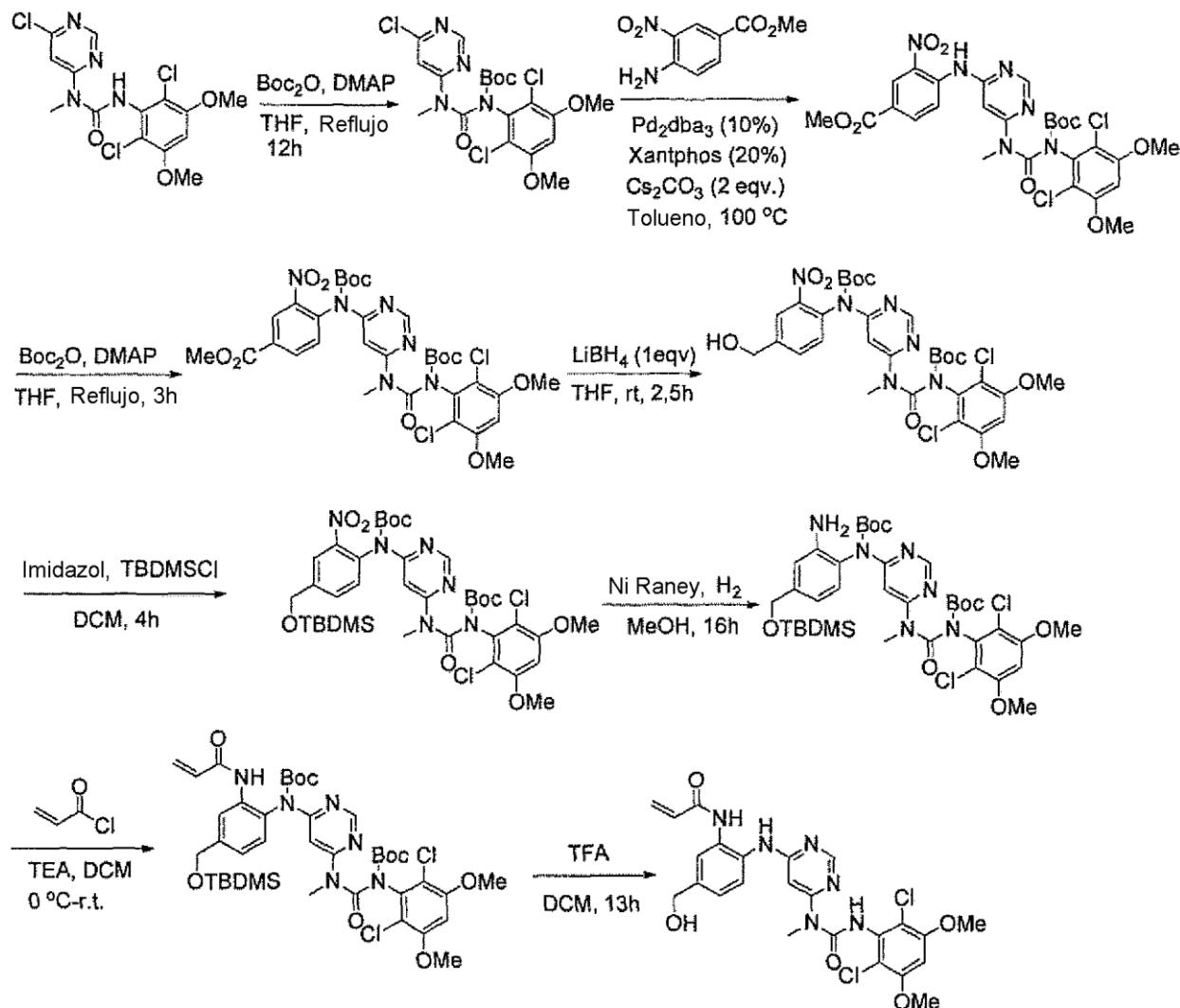
la temperatura ambiente y se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo bruto se disolvió en agua y se extrajo con éter (3 X 30 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl conc., y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó a vacío para producir el compuesto del título (1,8 g, rendimiento: 71%) como un sólido.



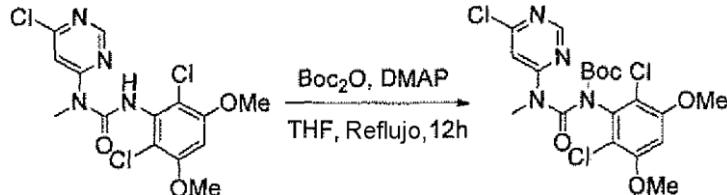
- 5 d. 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina

Una suspensión de ácido 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxibenzoico (1,8 g, 0,0077 moles) y trietilamina (0,934 g, 0,0092 moles) en *tert*-BuOH (50 ml) se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción resultante, se añadió difenil fosforil azida (2,53 g, 0,0092 moles) y se calentó hasta 82°C y se mantuvo a esta temperatura toda la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo bruto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió TFA (4 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a vacío, y el residuo bruto se diluyó con acetato de etilo y disolución saturada de carbonato de sodio. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando el eluyente (gradiente hexano hasta hexano-éter (65:35)) para producir el compuesto del título (0,95 g, rendimiento: 60%) como un sólido. MS (ESI): 205,7 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Procedimiento 2J - Ejemplo 145

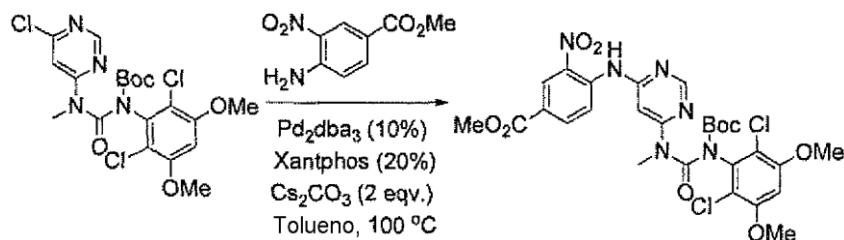


## N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(hidroximetil)fenil)acrilamida



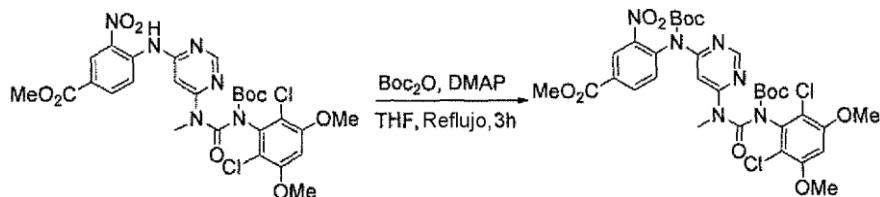
## a. 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilurea

Se añadieron DMAP (0,080 g, 0,655 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,9 ml, 12,6 mmoles) a una disolución agitada de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilurea (Procedimiento 2E, etapa b; 2,6 g, 6,632 mmoles) en THF anhídrico (20 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se puso entonces a reflujo durante 2 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (EtOAc:Hexano 3:7), la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (2,5 g, rendimiento: 69,4%) como un sólido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300Mhz): δ 8,73 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).



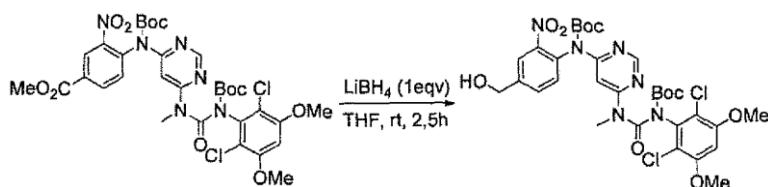
## b. 4-((6-(3-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

Se recogieron 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo (0,956 g, 0,004 moles) y 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilurea (2 g, 0,004 moles) en 10 ml de tolueno seco en un tubo cerrado herméticamente a temperatura ambiente y se purgó gas argón durante 5-10 min. Despues se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,25 g, 0,01 moles) y Xantphos (0,46 g, 0,0008 moles), y la mezcla de reacción resultante se purgó con gas argón durante 5 min., seguido de la adición de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,36 g, 0,0004 moles). La purga de gas argón se continuó durante 5 min. adicionales antes de cerrar herméticamente el vial de la reacción. Despues, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h. Tras terminar la reacción mediante TLC, la masa de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se evaporó a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante chromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (2,10 g, rendimiento: 79%); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300Mhz): δ 10,3 (s, 1H), 9,00-8,95 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).



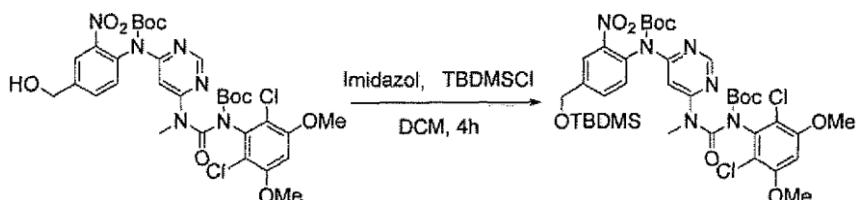
## c. 4-((terc-butoxicarbonil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

Se añadieron DMAP (0,039 g, 0,322 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,48 ml, 6,45 mmoles) a una disolución agitada de 4-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo (2,1 g, 3,22 mmoles) en THF anhídrico (5 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se puso a reflujo durante 12 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (EtOAc:Hexano 40:60), la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (2,1 g, rendimiento: 87%) como un sólido. MS (ESI): 751,0 [M]<sup>+</sup>.



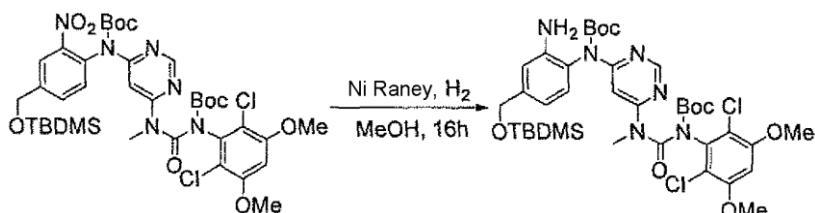
d. (6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)(4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de litio (0,049 g, 2,26 mmoles) a una disolución de 4-((terc-butoxicarbonil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,7 g, 2,26 mmoles) en THF anhídrico (18 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó entonces calentar hasta la temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se paralizó entonces con agua con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (0,480 g, rendimiento: 29%) como un sólido. MS (ESI): 723,2 [M]<sup>+</sup>.



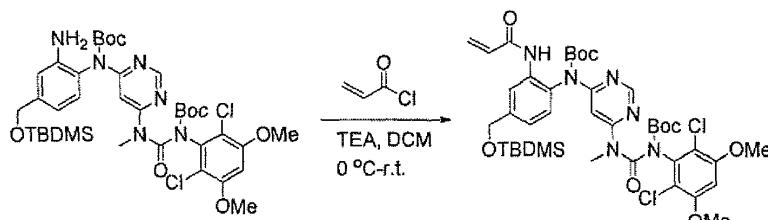
e. (4-(((terc-butildimethylsili)oxi)metil)-2-nitrofenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Se añadieron imidazol (0,071 g, 1,051 mmoles) y TBDMSCl (0,118 g, 0,787 mmoles) a una disolución agitada de (6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)(4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (0,380 g, 0,525 mmoles) en diclorometano anhídrico (5 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (0,330 g, rendimiento: 75%) como un sólido. MS (ESI): 837,4 [M]<sup>+</sup>.



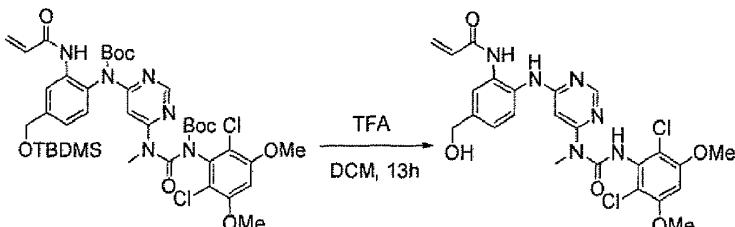
f. (2-amino-4-(((terc-butildimethylsili)oxi)metil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Se añadió níquel Raney (0,06g) a una disolución de (4-(((terc-butildimethylsili)oxi)metil)-2-nitrofenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,3 g, 0,358 mmoles) en MeOH (5 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para producir un residuo bruto que se purificó entonces mediante chromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,180 g, rendimiento: 64%) como un sólido. MS (ESI): 807,2 [M]<sup>+</sup>.



g. (2-acrilamido-4-(((terc-butildimethylsilyl)oxi)metil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

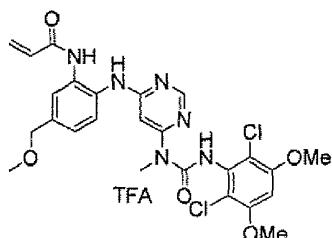
A una disolución agitada de (2-amino-4-(((terc-butildimethylsilyl)oxi)metil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,180 g, 0,223 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) se añadió TEA (0,08 ml, 0,557 mmoles) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min., y se añadió lentamente el cloruro de acriloilo (0,03 ml, 0,334 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró entonces, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título deseado (0,130 g, rendimiento: 68%) como un sólido. MS (ESI): 861,3 [M]<sup>+</sup>.



h. N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(hidroximetil)fenil)acrilamida

Se añadió lentamente TFA (1,0 ml) a una disolución agitada de (2-acrilamido-4-(((tercbutildimethylsilyl)oxi)metil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-terc-butoxicarbonilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,130 g, 0,150 mmoles) en DCM seco (3 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 13 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante LCMS, y, tras terminar la reacción, los disolventes en exceso se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con DCM y una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir 95 mg del producto deseado con una pureza mediante HPLC de 84%, que entonces se purificó mediante HPLC preparativa (Condiciones: Columna: X bridge C18 (19 mm x 150 mm, 5 µm); (Fase móvil: A; TFA al 0,01% en agua, B; ACN) para producir el compuesto del título (16 mg, rendimiento: 16%) como un sólido blanco. 1H-RMN (DMSO-d6, 400MHz): δ 12,08 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,53-7,46 (q, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,25 (s, 3H); MS (ESI): 547,0 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC: 97,4%, rt: 3,83 min.

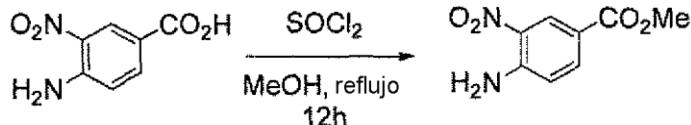
#### Ejemplo 147



N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(metoximetil)fenil)acrilamida

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 21 (Ejemplo 142), sustituyendo N<sup>4</sup>-(4-(metoximetil)-2-nitrofenil)-N<sup>6</sup>-metilpirimidin-4,6-diamina (procedimiento mostrado más abajo) en la etapa (c) para producir el compuesto del título (5,0 mg, rendimiento: 1,8%) como un sólido blanquecino. 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 12,30 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,34 (s, 3H); MS (ESI): 561,1 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC: 95,76%, rt: 4,36 min.

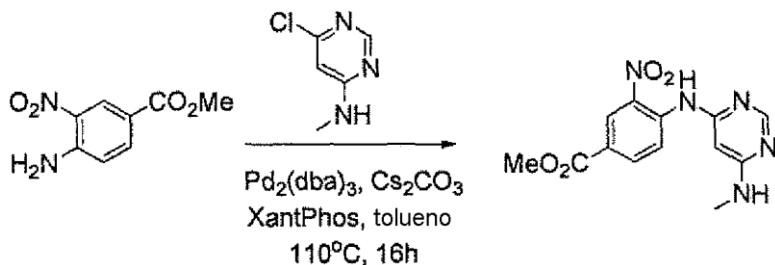
35 Preparación de N<sup>4</sup>-(4-(metoximetil)-2-nitrofenil)-N<sup>6</sup>-metilpirimidin-4,6-diamina



a. 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo

Se añadió cloruro de tionilo (19,4 g, 164,85 mmoles) a una disolución de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (20 g, 109,89 mmoles) en metanol (200 ml) a 0°C. La mezcla resultante se puso entonces a refljo durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El sólido amarillo precipitado se filtró y se secó para producir el compuesto del título (22 g, rendimiento: 100%) como un sólido, 1H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): δ 8,85 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,40 (s, 2H), 3,90 (s, 3H),

5

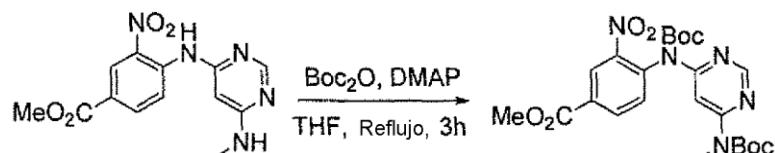


b. 4-((6-(methylamino)pyrimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

Se recogieron 6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina, 3 (3 g, 20,97 mmoles) y 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo (3,9 g, 20,97 mmoles) en tolueno (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de argón a temperatura ambiente. El gas argón se purgó durante 5-10 min. Después se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (17,0 g, 52,4 mmoles) y Xantphos (3,6 g, 6,29 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se purgó con gas argón durante 5 min., seguido de la adición de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,8 g, 4,19 mmoles). La purga de gas argón se continuó durante 5 min. adicionales antes de cerrar herméticamente el vial de la reacción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. Tras terminar la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró a través de un lecho de celita, y el filtrado se evaporó a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (3,2 g, rendimiento: 51%) como un sólido; MS (ESI): 304,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

15

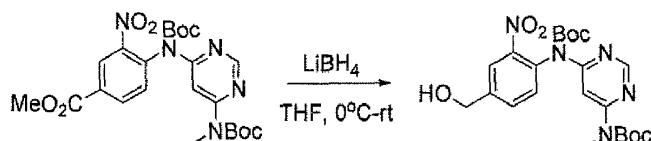


c. 4-((terc-butoxicarbonil)(6-((terc-butoxicarbonil)(methyl)amino)pyrimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

Se añadieron DMAP (0,497 g, 4,078 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (8,89 g, 40,78 mmoles) a una disolución agitada del intermedio 4 (3,1 g, 10,197 mmoles) en THF anhídrico (35 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla resultante se puso a refljo durante 2-3 h. Tras terminar la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (1,9 g, rendimiento: 37%) como un sólido. MS (ESI): 504,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20

25

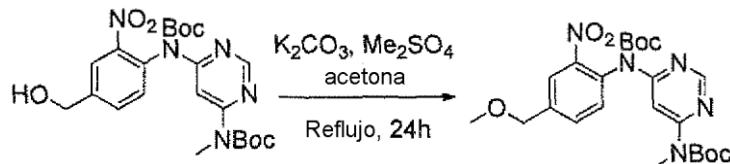


d. (6-((terc-butoxicarbonil)(4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)pyrimidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de litio (0,157 g, 7,14 mmoles) a una disolución de 4-((terc-butoxicarbonil)(6-((terc-butoxicarbonil)(methyl)amino)pyrimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,8 g, 3,57 mmoles) en THF (20 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar entonces hasta rt y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se paralizó entonces con agua con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el intermedio 6 deseado (1,2 g, 75%) como un sólido. MS (ESI): 476,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

35

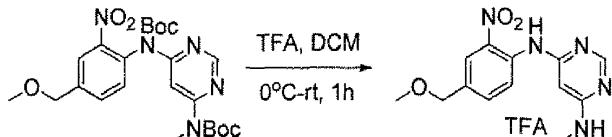


35

## e. (6-((terc-butoxicarbonil)(4-(metoximetil)-2-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)(metil)carbamato de terc-butilo

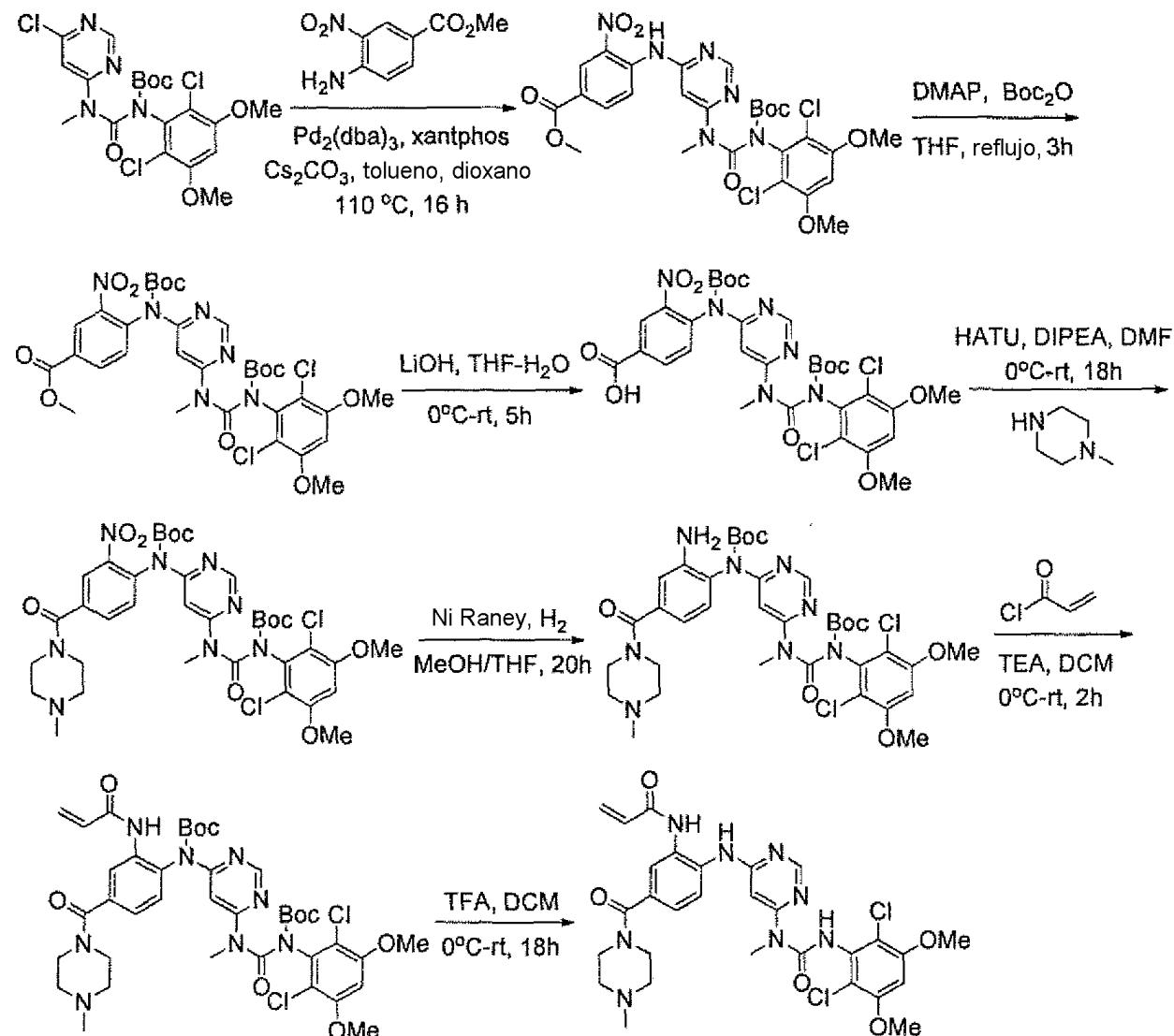
A una disolución de (6-((terc-butoxicarbonil)(4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,488 mmoles) en acetona (20 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C, se añadió carbonato de potasio (0,48 g, 6,97 mmoles) seguido de sulfato de dimetilo (0,87 g, 6,97 mmoles). La mezcla de reacción resultante se puso a refljo entonces durante 24 h y después se dejó enfriar hasta rt. La mezcla de reacción se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (0,3 g, rendimiento: 19%) como un sólido. MS (ESI): 490,55 [M+H]<sup>+</sup>.

5 La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Tras terminar la reacción, los disolventes en exceso se eliminaron a presión reducida y se lavaron con éter para producir el compuesto del título (0,7 g, bruto) como un sólido. MS (ESI): 290,2 [M+H]<sup>+</sup>.

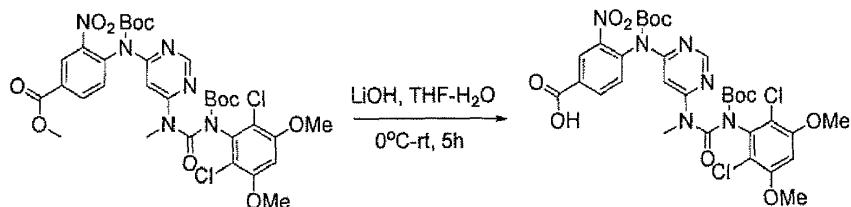
f. N<sup>4</sup>-(4-(metoximetil)-2-nitrofenil)-N<sup>6</sup>-metylpirimidin-4,6-diamina

10 Se añadió lentamente TFA (5 ml) a una disolución agitada de (6-((terc-butoxicarbonil)(4-(metoximetil)-2-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,85 g) en DCM seco (10 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Tras terminar la reacción, los disolventes en exceso se eliminaron a presión reducida y se lavaron con éter para producir el compuesto del título (0,7 g, bruto) como un sólido. MS (ESI): 290,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 Procedimiento 2K - Ejemplo 148

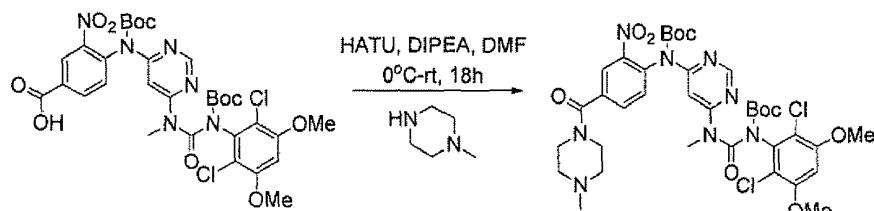


N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)acrilamida



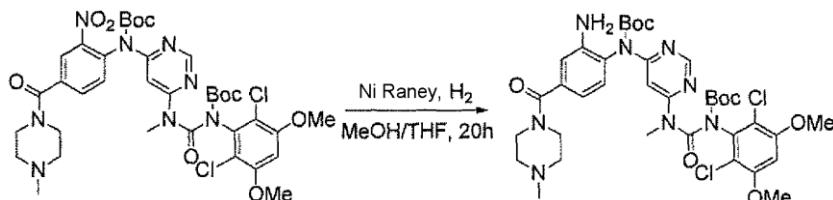
- 5 a. ácido 4-((terc-butoxicarbonil)(6-(3-(terc-butoxicarbonil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoico

Se añadió hidróxido de litio (0,08 g, 2,99 mmoles) a una disolución de 4-((terc-butoxicarbonil)(6-(3-(terc-butoxicarbonil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,5 g, 1,997 mmoles) (Procedimiento 2J, Etapa c) en una mezcla de THF (10 ml) y agua (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (EtOAc:Hexano 3:7), la mezcla de reacción se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo bruto se disolvió en agua y se extrajo con éter (3 X 30 ml). La capa acuosa se acidificó con disolución de ácido cítrico al 10%, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó a vacío para producir el compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 93%) como un sólido marrón claro. MS (ESI): 737,2 [M+H]<sup>+</sup>.



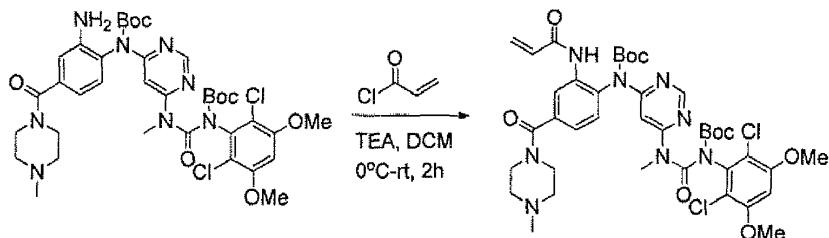
- 15 b. (2-nitro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-terc-butoxicarbonil-1-metilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Se añadieron DIPEA (0,3 ml, 1,62 mmoles), HATU (0,515 g, 1,355 mmoles) y N-metilpiperazina, 6 (0,09 ml, 0,813 mmoles) a una disolución de ácido 4-((terc-butoxicarbonil)(6-(3-(terc-butoxicarbonil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrobenzoico (0,4 g, 0,542 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar entonces hasta rt y se agitó durante 18 h. Tras terminar la reacción mediante TLC (MeOH:DCM 1:19), se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido bruto precipitado se filtró, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,27 g, rendimiento: 61%) como un sólido. MS (ESI): 819,1 [M+H]<sup>+</sup>.



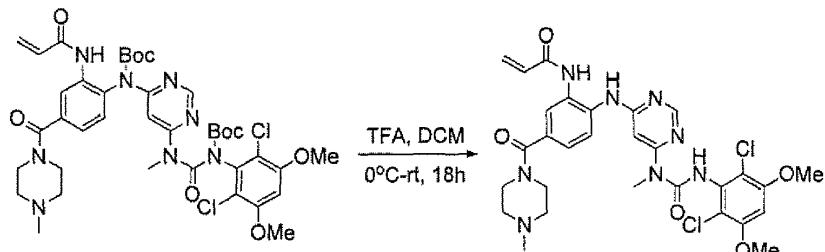
- 25 c. (2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-terc-butoxicarbonil-1-metilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

Se añadió níquel Raney (0,06g) a una disolución de (2-nitro-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-terc-butoxicarbonil-1-metilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,27 g, 0,329 mmoles) en una mezcla de MeOH (4 ml) y THF (4 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró, para producir el compuesto del título bruto (0,22 g, rendimiento: 84%) como un sólido. MS (ESI): 789,4 [M+H]<sup>+</sup>.



d. (2-acrilamido-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-terc-butoxicarbonil-1-metilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo

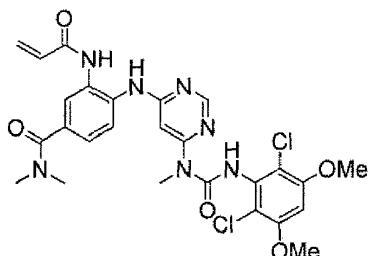
- A una disolución agitada de (2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-terc-butoxicarbonil-1-metilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,22 g, 0,278 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) se añadió TEA (0,08 ml, 0,557 mmoles) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min., y se añadió lentamente el cloruro de acriloilo (0,037 g, 0,417 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se paralizó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se diluyó con DCM. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 20 ml).
- La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título (0,060 g, rendimiento: 25%) como un sólido. MS (ESI): 843,3 [M+H]<sup>+</sup>.



- e. N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)acrilamida

Se añadió lentamente TFA (0,2 ml) a una disolución agitada de (2-acrilamido-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-terc-butilcarbonil-1-metilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0,060 g, 0,0711 mmoles) en DCM seco (2 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante LCMS, y, tras terminar la reacción, los disolventes en exceso se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con DCM y se paralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para producir 70 mg del producto deseado con una pureza mediante HPLC de 35%, que se purificó entonces mediante HPLC preparativa (Condiciones: Columna: Gemini NX C18 (21,2 mm x 150 mm tamaño de partícula 5 μm); (Fase móvil: A; bicarbonato de amonio al 0,1% en agua, B; ACN) para producir el compuesto deseado. El compuesto se diluyó entonces con diclorometano y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título (0,005 g, rendimiento: 11%) como un sólido blanco. 1H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,47-6,42 (m, 3H), 5,82 (d, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,81-3,55 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); MS (ESI): 643,1 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC: 97,26%, rt: 6,19 min.

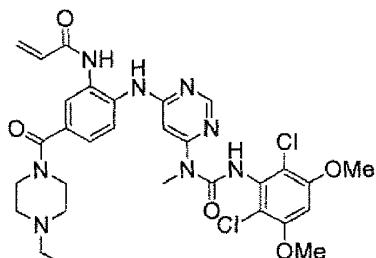
#### Ejemplo 149



3-acrilamido-4-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-N,N-dimetilbenzamida

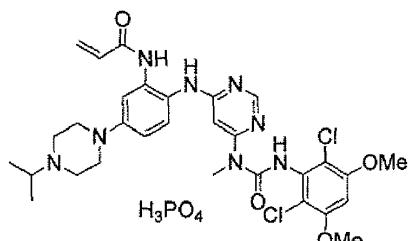
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2K (Ejemplo 148), sustituyendo dimetilamina en la etapa (b) para producir el compuesto del título (12,0 mg, rendimiento: 6,1%) como un sólido blanquecino. 1H-RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400Mhz):  $\delta$  8,38 (s, 1H), 7,78- 7,72 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46-6,38 (m, 3H), 5,80 (dd, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,10 (s, 6H); MS (ESI): 587,9 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ; HPLC: 99,04%, rt: 3,98 min.

5

**Ejemplo 150**

N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazina-1-carbonil)fenil)acrilamida

10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2K (Ejemplo 148), sustituyendo 1-etilpiperazina en la etapa (b) para producir el compuesto del título (10,0 mg, rendimiento: 9,7%) como un sólido blanquecino. 1H-RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400Mhz):  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,38-6,47 (m, 3H), 5,82 (d, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,72-3,82 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 3H), 3,39 (s, 4H), 2,49-2,54 (m, 6H), 1,15 (t, 3H); MS (ESI): 657,0 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ; HPLC: 95,98%, rt: 6,25 min.

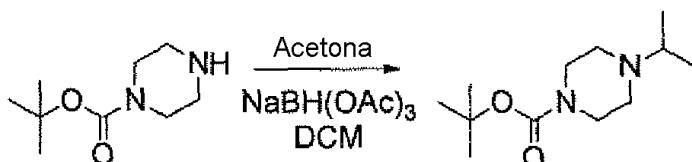
15 **Ejemplo 151**

N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida del ácido fosfórico

20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2J (Ejemplo 145), sustituyendo 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina (procedimiento mostrado más abajo) en la etapa (b) y omitiendo las etapas (d) y (e) para producir la base libre del compuesto del título (0,1 g, rendimiento global: 9,7%) como un sólido blanquecino. MS (ESI): 643,1 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ . Se añadió lentamente  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 85% a una disolución de N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida (0,1 g) en THF al 95%-MeOH (5 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar entonces a temperatura ambiente durante 30 min., el disolvente se evaporó y se trituró con éter dietílico, se secó a vacío para producir el compuesto del título (0,16 g) como un sólido blanquecino.  $^1\text{HRMN}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{Mhz})$ :  $\delta$  12,08 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,21-6,25 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,12-3,17 (m, 4H), 2,67-2,70 (m, 4H), 1,05-1,11 (m, 6H); MS (ESI): 643,3 ( $\text{M}+1$ ); HPLC: 95,41%, rt: 6,48min.

25

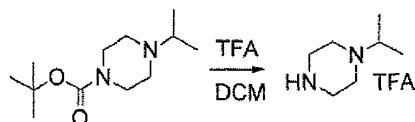
30 Preparación de 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina



a. 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

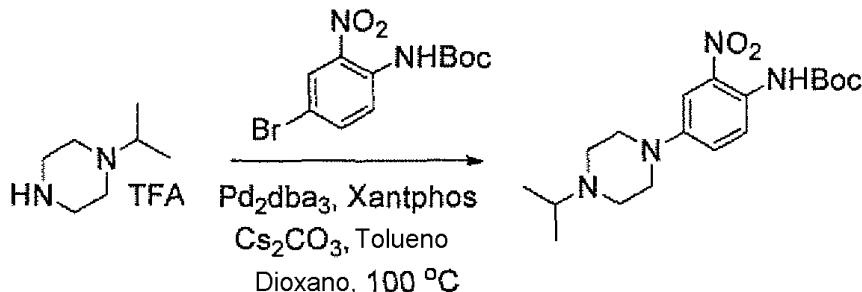
35 Se recogieron Boc piperizina, 1 (10 g, 53,76 mmoles) y acetona (4 ml) en una mezcla de DCM seco (100 ml) y ácido acético (3,2 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$  (17 g, 80,2 mmoles), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo

con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título bruto (13 g, bruto). MS (ESI): 229,2 [M+H]<sup>+</sup>.



b. 1-isopropilpiperazina

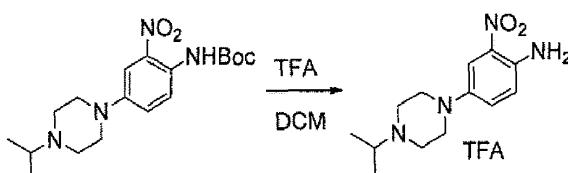
- 5 Se añadió lentamente TFA (15 ml) a una disolución agitada de 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13 g, bruto) en DCM seco (20 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La masa de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con *n*-hexano y éter dietílico. Se secó a vacío para producir el compuesto del título (7 g, rendimiento: 97%). MS (ESI): 129,1 [M+H]<sup>+</sup>.



10

c. (4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo

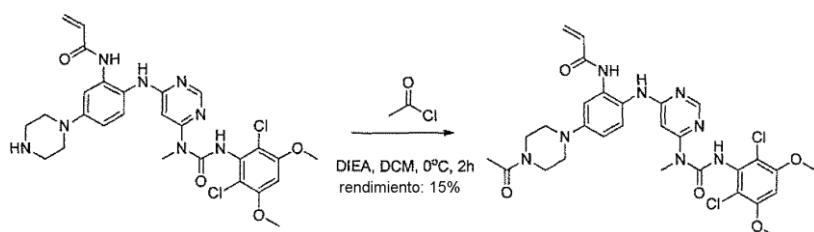
- Se recogieron 1-isopropilpiperazina (1,29 g, 5,66 mmoles) y (4-bromo-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,71 mmoles) en una mezcla de tolueno seco (15 ml) y dioxano (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de argón a temperatura ambiente. El gas argón se purgó durante 5-10 min. Después se añadieron 15  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,06 g, 9,43 mmoles) y Xantphos (0,54 g, 0,94 mmoles), y la mezcla de reacción resultante se purgó con gas argón durante 5 min., seguido de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,43 g, 0,47 mmoles). La purga de gas argón se continuó durante 5 min. adicionales antes de cerrar herméticamente el vial de la reacción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h. Tras terminar la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celita y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH/97:3) para producir el compuesto del título (1,2 g, rendimiento: 70,5%). MS (ESI): 365,5 [M+H]<sup>+</sup>.



d. 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitroanilina

- 25 Se añadió lentamente TFA (3 ml) a una disolución agitada de (4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,29 mmoles) en DCM seco (5 ml) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante LCMS, y, tras terminar la reacción, los disolventes en exceso se eliminaron a presión reducida para producir un residuo bruto. El residuo bruto se lavó repetidamente con éter para obtener el compuesto del título (1 g, rendimiento: 80,6%) como un sólido rojo. MS (ESI): 265,1 [M+H]<sup>+</sup>.

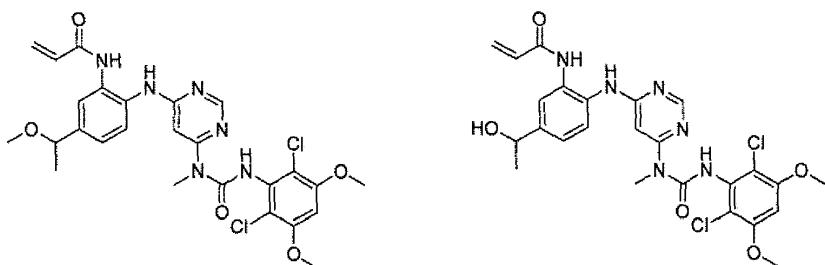
30 Ejemplo - 154



Preparación de N-(5-(4-acetylpirazin-1-il)-2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida

Se agitaron N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(piperazin-1-il)fenil)acrilamida (Procedimiento 2L, Ejemplo 157) (8,6 mg, 0,014 mmoles) y DIEA (7,5  $\mu$ l, 0,043 mmoles) en DCM (1,0 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución de cloruro de acetilo (1,0  $\mu$ l, 0,016 mmoles) en DCM (11  $\mu$ l), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el material resultante se disolvió en 400  $\mu$ l de DMSO. La disolución de DMSO se diluyó con 1,0 ml de MeOH y se purificó mediante HPLC prep. (condición de agua/ACN en ácido fórmico) para producir el compuesto del título (1,4 mg, rendimiento: 15%).  $^1$ H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  2,16 (s, 3 H) 3,65 - 3,80 (m, 4 H) 3,94 (s, 6 H) 5,76 (dd, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 6,28 - 6,49 (m, 2 H) 6,78 - 6,82 (m, 1 H) 6,95 (dd, 2,89 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 8,31 (d, 1 H) 8,58 (s a, 1 H); ESI-MS: 643 [M+H]<sup>+</sup>.

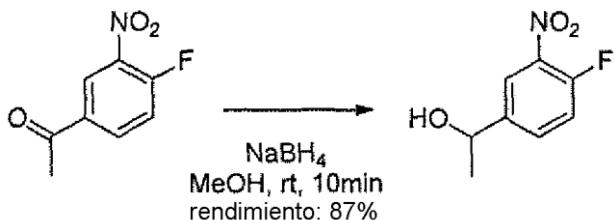
#### Ejemplo - 155 y 156



Preparación de N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metoxietil)fenil)acrilamida y N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-hidroxietil)fenil)

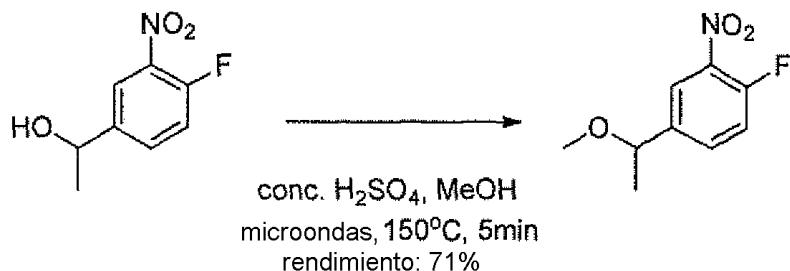
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 4-(1-metoxietil)-2-nitroanilina (procedimiento mostrado más abajo) en la etapa (d) para producir los compuestos del título tras purificar usando cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 90% hasta 100% de EtOAc/hexano. La fracción no polar fue N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-metoxietil)fenil)acrilamida (16 mg, rendimiento: 6% en cinco etapas)  $^1$ H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  1,46 (d, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,96 (s, 6 H) 4,12 (d, 1 H) 4,40 (q, 1 H) 5,78 - 5,82 (m, 1 H) 6,33 - 6,50 (m, 3 H) 6,82 (s, 1 H) 7,27 (dd, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 8,37 (d, 1 H); ESI-MS: 575 [M+H]<sup>+</sup>. La fracción polar fue N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(1-hidroxietil)fenil)acrilamida (22 mg, rendimiento: 8% en cinco etapas).  $^1$ H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  1,53 (d, 3 H) 4,00 (s, 6 H) 5,83 (dd, 1 H) 6,29 - 6,56 (m, 3 H) 6,86 (s, 1 H) 7,38 (dd, 1 H) 7,57 (d, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H); ESI-MS: 661 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación de 4-(1-metoxietil)-2-nitroanilina



#### a. 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanol

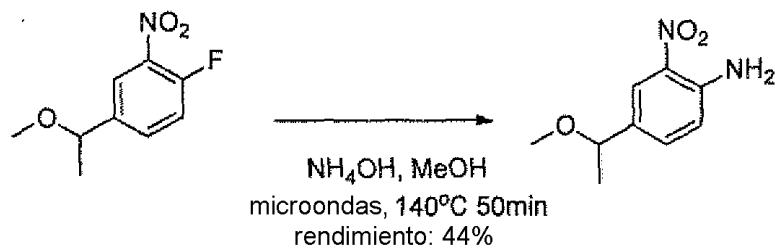
Se disolvió 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanona (1,0 g, 5,46 mmoles) en MeOH (15,0 ml) y se agitó sobre un baño de hielo. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,62 g, 16,0 mmoles) en porciones. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó a rt durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 20% hasta 70% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (881 mg, rendimiento: 87%).  $^1$ H-RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,53 (d, 4 H) 4,99 (dd, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 1 H) 7,66 (ddd, 1 H) 8,09 (dd, 1 H)



## b. 1-fluoro-4-(1-methoxetyl)-2-nitrobenceno

Se disolvió 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanol (870 mg, 4,7 mmoles) en MeOH (10 ml), y se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml, 47 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a  $150^\circ\text{C}$  usando microondas (Biotage Initiator) durante 5 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en EtOAcagua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 0% hasta 50% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (664 mg, rendimiento: 71%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (d, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 4,36 (q, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 1 H)

5



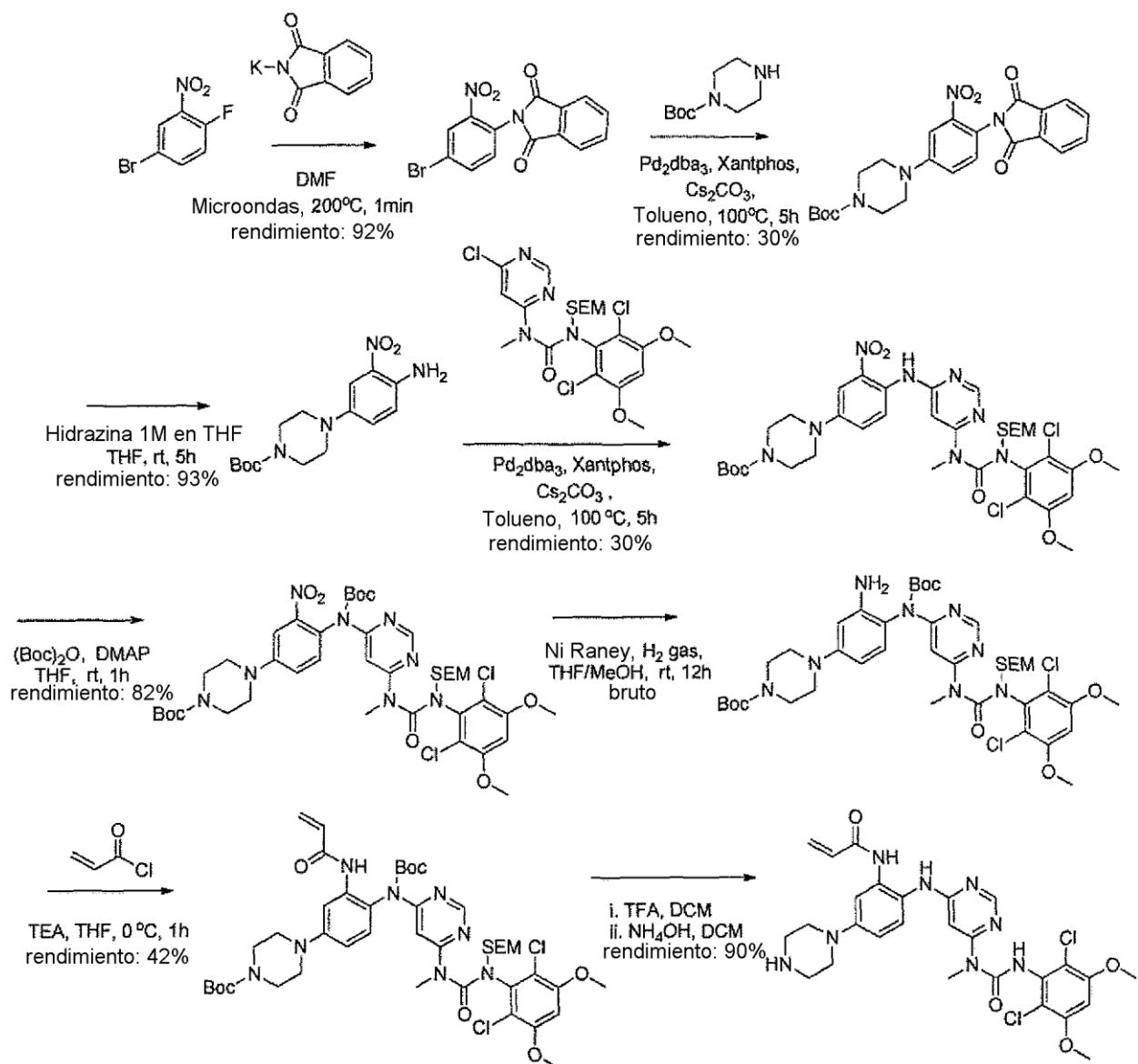
10

## c. 4-(1-methoxetyl)-2-nitroanilina

Se agitó 1-fluoro-4-(1-methoxetyl)-2-nitrobenceno (664 mg, 3,33 mmoles) en THF (10 ml). Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,39 ml, 10,0 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionalmente se añadieron 780 ul de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , y la mezcla de reacción se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante 10 minutos usando microondas (Biotage Initiator) y después a  $140^\circ\text{C}$  durante 50 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en EtOAcagua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 0% hasta 50% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (290 mg, rendimiento: 44%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (d, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 4,24 (q, 1 H) 6,05 (s a, 2 H) 6,83 (d, 1 H) 7,38 (dd, 2,01 Hz, 1 H) 8,04 (d, 1 H)

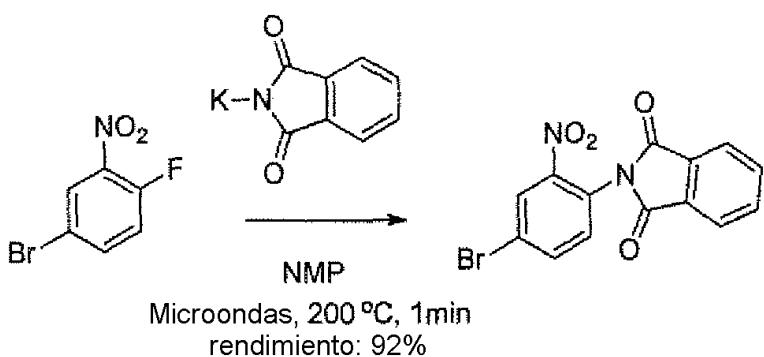
15

## 20 Procedimiento 2L: Ejemplo - 157



Preparación de

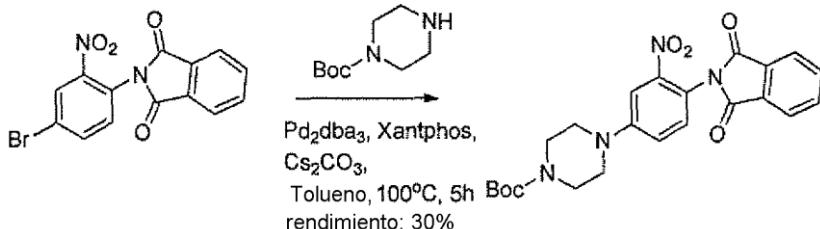
N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(piperazin-1-yl)phenyl)acrylamida



5 a. 2-(4-bromo-2-nitrofenil)isoindolin-1,3-diona

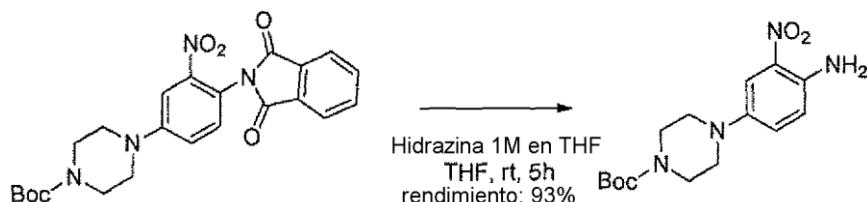
Se colocaron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2,0 g, 9,1 mmoles) y 1,3-dioxoisindolin-2-uro de potasio (2,0 g, 10,9 mmoles) en un vial de microondas (0,5-2 ml), y se añadió NMP (12,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 200°C usando microondas (Biotage, Initiator) durante 1 min. Tras enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua agitada, lo que dio como resultado la formación de un precipitado. El sólido se recogió, se lavó con agua

y se secó bajo una corriente de nitrógeno para producir el compuesto del título (2,89 g, rendimiento: 92%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,26 (s, 2 H) 7,43 (d, 2H) 7,81 - 7,87 (m, 3H) 7,91 (dd, ,2H) 7,95 - 8,05 (m, 3H) 8,33 (d, 1H)



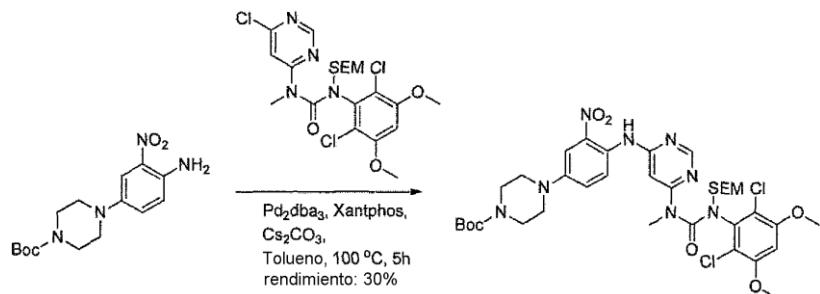
b. 4-(4-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)-3-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se colocaron 2-(4-bromo-2-nitrofenil)isoindolin-1,3-diona (500 mg, 1,4 mmoles), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (402 mg, 2,2 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (66,0 mg, 0,07 mmoles), Xantphos (83 mg, 0,144 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (939 mg, 2,9 mmoles) en un vial de reacción (vial de reacción para microondas 10-20 ml) y se purgaron con nitrógeno. Se añadió tolueno (5,0 ml), y se burbujeó nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 horas. El calentamiento se detuvo y se enfrió hasta rt. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se evaporó. El material que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 20% hasta 70% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (275 mg, rendimiento: 42%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 1,51 (s, 6H) 3,28 - 3,39 (m, 2H) 3,57 - 3,70 (m, 2H) 7,20 - 7,24 (m, 1H) 7,35 (d, 1H) 7,66 (d, 1H) 7,75 - 7,87 (m, 1H) 7,96 (dd, 1H)
- 10



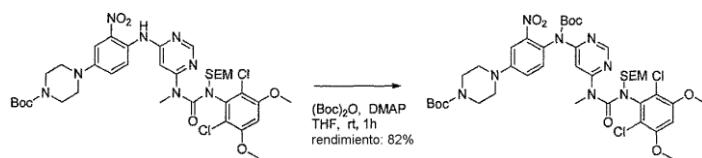
15 c. 4-(4-amino-3-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

- A una suspensión de 4-(4-(1,3-dioxoisooindolin-2-il)-3-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (275,4 mg, 0,6 mmoles) en THF (5,0 ml) se añadió hidrazina 1,0M en THF (1,8 ml, 1,8 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc/agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 20% hasta 70% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (182 mg, 93% de rendimiento).  $^1\text{H}$ -RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) δ 1,42 (s, 9 H) 2,89 - 2,99 (m, 4 H) 3,44 (d, 4 H) 6,98 (d, 1 H) 7,22 (s, 2H) 7,26 - 7,38 (m, 2 H)
- 20



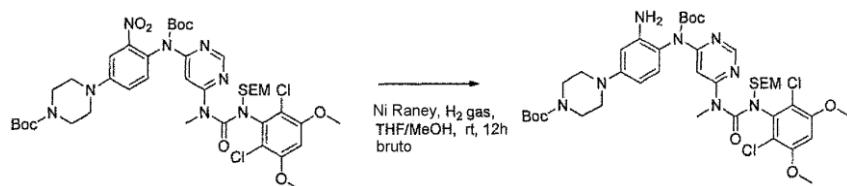
25 d. 4-(4-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pyrimidin-4-il)amino)-3-nitrophenyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

- Se colocaron 1-(6-cloropirimidin-4-il)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxyfenil)-1-metil-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)urea (175 mg, 0,34 mmoles), 4-(4-amino-3-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,28 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (13 mg, 0,014 mmoles), Brettphos (13 mg, 0,028 mmoles) y terc-butóxido de sodio (54 mg, 0,56 mmoles) en un vial de reacción (2 a 5 ml), y se purgaron con nitrógeno. Se añadió tolueno (1,0 ml) y se burbujeó nitrógeno durante 5 min., y después la mezcla de reacción se calentó a 100°C toda la noche. El calentamiento se detuvo y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se evaporó, el y material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 20% hasta 70% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (102,4 mg, rendimiento: 45%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 0,01 (s, 9 H) 0,85 - 0,98 (m, 2 H) 1,50 (s, 9 H) 3,03 (s, 3 H) 3,17 (s a, 4 H) 3,56- 3,66 (m, 4 H) 3,75 - 3,97 (m, 8 H) 5,22 (s, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H)
- 30
- 35



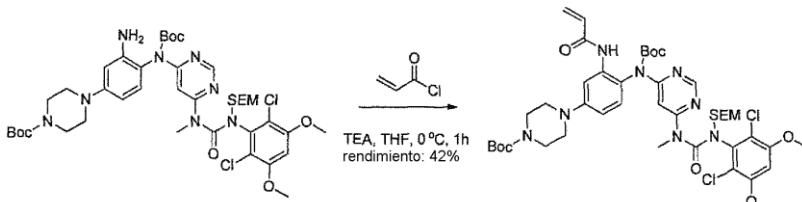
e. 4-(4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrophenyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitaron 4-(4-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrophenyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg, 0,2 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (53 mg, 0,24 mmoles) y DMAP (4,9 mg, 0,04 mmoles) en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 10% hasta 70% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (148 mg, rendimiento: 82%). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01 (s, 9 H) 0,80 - 1,04 (m, 2 H) 1,4 (s, 9 H) 1,49 (s, 9 H) 3,12 (s, 3 H) 3,19 - 3,36 (m, 4 H) 3,50 - 3,70 (m, 4 H) 3,83 - 3,92 (m, 9 H) 3,96 (d, 1H) 5,14 (d, 1 H) 5,42 (d, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 7,05 - 7,19 (m, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H)



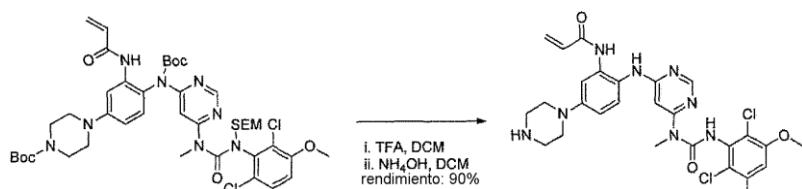
f. 4-(3-amino-4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitó 4-(4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pirimidin-4-il)amino)-3-nitrophenyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (149 mg, 0,164 mmoles) en THF (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml). Se añadieron cinco gotas de suspensión de níquel Raney en agua. La disolución se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título bruto, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS: 877 [M+H]<sup>+</sup>.



g. 4-(3-acrilamido-4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

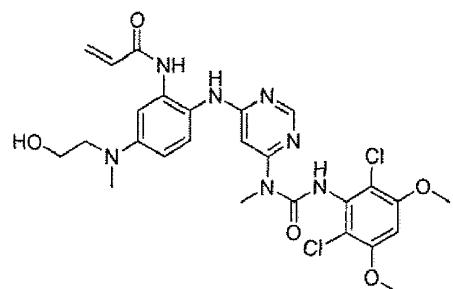
Se disolvió 4-(3-amino-4-((tert-butoxycarbonyl)(6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)ureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo bruto (95 mg, 0,11 mmoles) en THF (1,5 ml) y se agitó sobre un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron DIEA (57 µl, 0,30 mmoles) seguido de cloruro de acriloílo (13 µl, 0,16 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 30% hasta 100% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (47 mg, rendimiento: 47%). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,02 (s, 9 H) 0,79 - 1,04 (m, 2 H) 1,36 (s, 9 H) 1,49 (s, 9 H) 3,08 (s, 4 H) 3,05 (s, 3 H) 3,25 (s a, 4 H) 3,64 (s a, 4 H) 3,86 (s, 6 H) 5,27 (s, 1 H) 5,67 - 5,79 (m, 1 H) 6,15 - 6,56 (m, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 1 H) 7,87 - 8,09 (m, 2 H) 8,19 - 8,29 (s a, 1 H) 8,44 (s, 1 H).



## h. N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(piperazin-1-il)fenil)acrilamida

Se agitó 4-(3-acrilamido-4-((terc-butoxicarbonil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (59 mg, 0,06 mmoles) en DCM (2,0 ml). Se añadió TFA (97  $\mu$ l, 1,3 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.

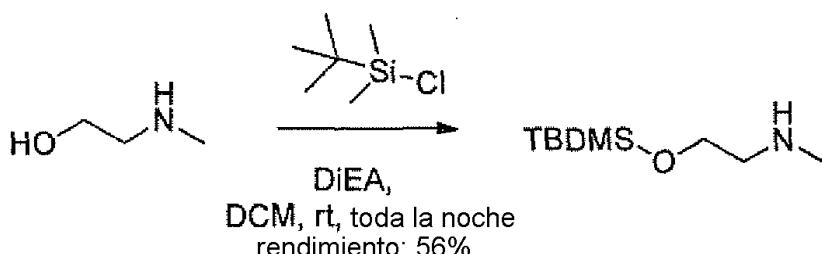
- 5 La mezcla de reacción se evaporó. El residuo que queda se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El material resultante se disolvió en THF (2,0 ml), se añadió y NH<sub>4</sub>OH (74  $\mu$ l, 1,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se evaporó para obtener el compuesto del título (34 mg, rendimiento: 90%), que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,62 (s a, 4 H) 3,08 - 3,27 (m, 7 H) 3,77 - 4,03 (m, 6 H) 5,72 (d, 1 H) 6,11 - 6,34 (m, 2 H) 6,40 - 6,62 (m, 1 H) 6,70 - 6,98 (m, 2 H) 7,22 - 7,37 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,58 (s a, 1 H) 12,06 (s, 1 H); ESI-MS: 601 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo - 158**

## 15 N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-((2-hidroxietil)(metil)amino)fenil)acrilamida

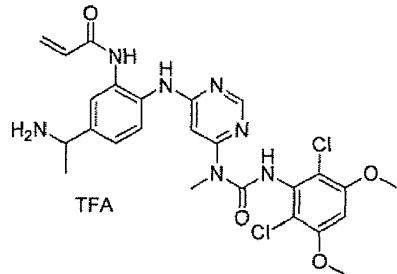
- El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2L (Ejemplo 157), sustituyendo 2-((terc-butildimetsilsilil)oxi)-N-metiloxinamina, Pd(dba)<sub>2</sub> y Ruphos en la etapa (b), y Pd(dba)<sub>2</sub>, Brettphos y terc-butóxido de sodio en la etapa (d) para producir el compuesto del título (64 mg, rendimiento: 16% en siete etapas) <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,04 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,51 (s, 2 H) 3,69 - 3,81 (m, 2 H) 3,94 (s, 6 H) 5,71 - 5,78 (m, 1 H) 6,03 - 6,10 (m, 1 H) 6,26 - 6,45 (m, 2 H) 6,72 (d, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 8,28 (d, 1 H); ESI-MS: 590 [M+H].

## Preparación de 2-((terc-butildimetsilsilil)oxi)-N-metiloxinamina



## a. 2-((terc-butildimetsilsilil)oxi)-N-metiloxinamina

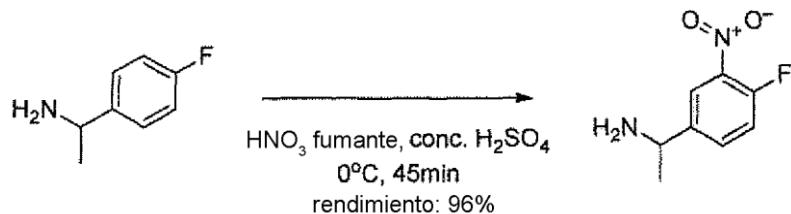
- 25 Se agitó 2-(methylamino)etanol (1,0 g, 13,3 mmoles) en DCM (25,0 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIEA (3,23 ml, 18,6 mmoles) seguido de terc-butilclorodimetsilsilano (2,0 g, 13,3 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en éteragua. La capa acuosa se extrajo con éter tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó, y el material que queda se secó a alto vacío para producir el compuesto del título (1,4 g, rendimiento: 56%). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,08 (s, 6 H) 0,91 (s, 9 H) 1,93 (s a, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,71 (t, 2 H) 3,75 (t, 2 H).

**Ejemplo - 160**

Sal de TFA de N-(5-(1-aminoethyl)-2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida

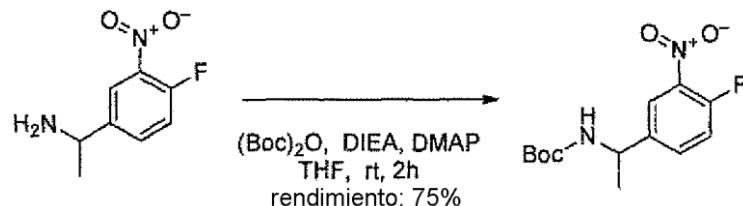
- 5 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123) sustituyendo (1-(4-amino-3-nitrofenil)ethyl)carbamato de *terc*-butilo, Pd(dba)<sub>2</sub>, Brettphos y *terc*-butóxido de sodio en la etapa (d) para producir la base libre que se convirtió en la sal de TFA. La base libre se disolvió en DCM, y se añadió 1 equivalente de TFA. La mezcla se evaporó, y la trituración con éter produjo el compuesto del título (65 mg, rendimiento: 23% en cinco etapas). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1,67 (d, 3 H) 3,33 - 3,37 (s, 3 H) 3,92 - 3,97 (s, 6 H) 4,49 (m, 1 H) 5,75 - 5,83 (m, 1 H) 6,30 - 6,50 (m, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 8,36 - 8,43 (m, 1 H); ESI-MS: 560 [M+H].
- 10

Preparación de (1-(4-amino-3-nitrofenil)ethyl)carbamato de *terc*-butilo



a. 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)oxinamina

- 15 Se añadió cuidadosamente HNO<sub>3</sub> fumante (0,48 ml, 10,8 mmoles) a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado enfriado con un baño de hielo (3,6 ml, 68,2 mmoles). A la mezcla se añadió 1-(4-fluorofenil)oxinamina (1,0 g, 7,2 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento durante 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se basificó con disolución 3M de NaOH (24 ml, 72,00 mmoles) hasta alrededor de pH 8,0. La disolución alcalina se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para producir el compuesto del título (1,3 g, rendimiento: 96%). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (d, 6 H) 4,25 (q, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,67 (ddd, 1 H) 8,10 (dd, 1 H).
- 20



b. (1-(4-fluoro-3-nitrofenil)ethyl)carbamato de *terc*-butilo

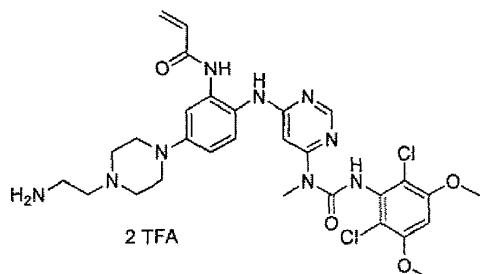
- 25 A la suspensión de 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)oxinamina (1,3 g, 6,9 mmoles) en THF (10,0 ml) se añadió DIEA (2,4 ml, 13,8 mmoles) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,9 ml, 8,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc/agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El material resultante se purificó mediante chromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 10% hasta 70% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (1,5 g, rendimiento: 75%). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37 - 1,50 (m, 12 H) 4,81 (s a, 2H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 7,59 (ddd, 1 H) 8,01 (dd, 1 H).
- 30



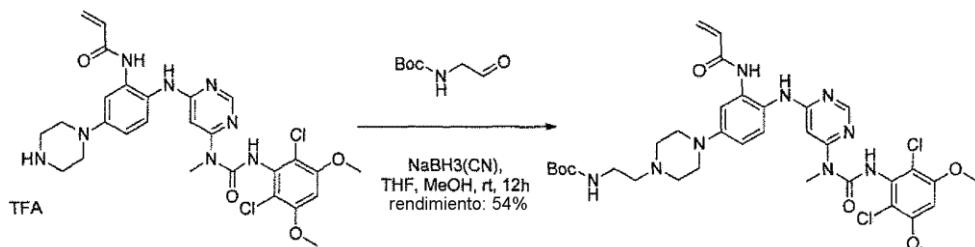
## c. (1-(4-amino-3-nitrofenil)ethyl)carbamato de terc-butilo

Se agitó (1-(4-fluoro-3-nitrofenil)ethyl)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,75 mmoles) en THF (2 ml). Se añadió NH<sub>4</sub>OH (0,978 ml, 7,0 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos usando microondas (Biotage Initiator). Se añadió NH<sub>4</sub>OH (0,6 00 ml) y después se calentó a 180°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en EtOAcagua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 0% hasta 50% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (376 mg, rendimiento: 76%) <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 - 1,48 (m, 12 H) 4,71 (s a, 2 H) 6,79 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 8,05 (d, 1 H).

## 10 Ejemplo - 161

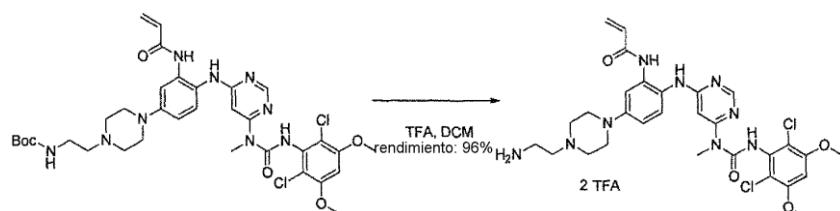


Preparación de sal de TFA de N-(5-(4-(2-aminoethyl)piperazin-1-il)-2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)acrilamida 2



## 15 a. (2-(4-(3-acrilamido-4-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)piperazin-1-il)ethyl)carbamato de terc-butilo

A la disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(piperazin-1-il)fenil)acrilamida (Procedimiento 2L, Ejemplo 157) (30 mg, 0,042 mmoles) en THF (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml) se añadió (2-oxoethyl)carbamato de terc-butilo (13 mg, 0,08 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (7,0 mg, 0,12 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó, y se añadió disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El material que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 0% hasta 15% de MeOH en DCM para producir el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 54%) ESI-MS: 744 [M+H]<sup>+</sup>.

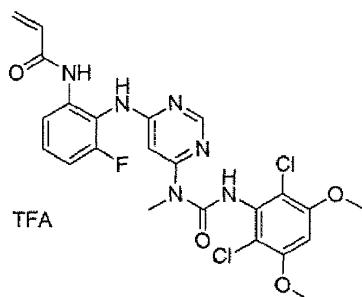


Sal de TFA de N-(5-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)-2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida 2

Se agitó (2-acrilamido-4-(4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)piperazin-1-il)fenil)(6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)carbamato de terc-butilo (17 mg, 0,017 mmoles) en DCM (1,0 ml).

5 Se añadió TFA (200  $\mu$ l, 2,6 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el material que queda se trituró con éter. El sólido resultante se recogió, se lavó con éter y se secó bajo una corriente de nitrógeno para producir el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 96%).  $^1$ H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  2,90 (s a, 6 H) 3,15 - 3,22 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 4 H) 3,94 (s, 6 H) 5,74 - 5,79 (m, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 6,32 - 6,44 (m, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 7,35 (d, 2 H) 8,32 (d, 1 H); ESI-MS: 644 [M+H]<sup>+</sup>.

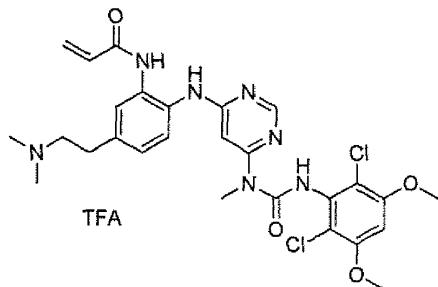
#### 10 Ejemplo - 162



2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-3-fluorofenil)acrilamida

15 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 2-fluoro-6-nitroanilina, Pd(dba)<sub>2</sub>, Brettphos y terc-butóxido de sodio en la etapa (d) para producir la base libre, que se convirtió en la sal de TFA. La base libre se disolvió en DCM, y se añadió 1 equivalente de TFA. La mezcla se evaporó, y la trituración con éter produjo el compuesto del título (47 mg, rendimiento: 22% en cuatro etapas).  $^1$ H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3,30 (s, 3 H) 3,93 (s, 6 H) 5,72 - 5,78 (m, 2 H) 6,21 - 6,29 (m, 1 H) 6,23 (d, 1 H) 6,27 (d, 1 H) 6,32 - 6,40 (m, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,10 (t, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,66 (s, 1 H) 11,96 (s, 1 H); ESI-MS: 535 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo - 163

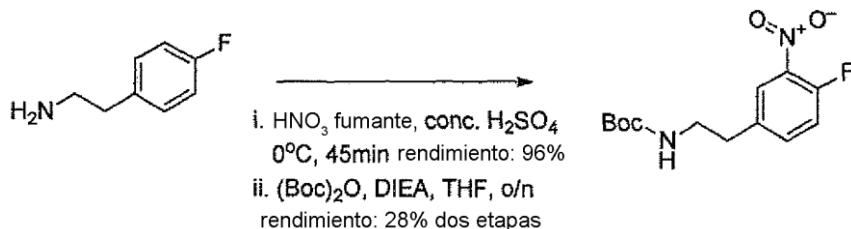


2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimethylamino)ethyl)fenil)acrilamida

25 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 4-amino-3-nitrofenetilcarbamato de terc-butilo (procedimiento mostrado más abajo), Pd(dba)<sub>2</sub> y Brettphos en la etapa (d) para producir la sal de TFA bruta de la amina libre terminal, que se usó como tal en la etapa siguiente adicional: A la disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de N-(5-(2-aminoetil)-2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-(hidroximetil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida (9,2 mg, 0,014 mmoles) en THF (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml) se añadió

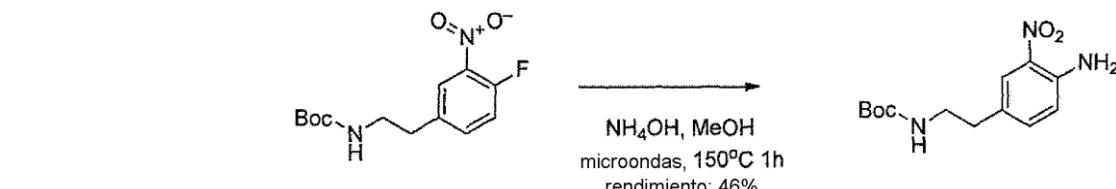
30 formaldehído (5,1  $\mu$ l, 0,068 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (3,4 mg, 0,055 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó, y se añadió disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El material que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 10% hasta 70% de MeOH en DCM para producir la base libre. A una disolución de la base libre en DCM, se añadió TFA (11  $\mu$ l, 0,014 mmoles). El disolvente se evaporó y se secó a alto vacío para producir el compuesto del título (6,3 mg, rendimiento: 66%).  $^1$ H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  2,97 (s, 6 H) 3,10 (dd, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,45 (dd, 2 H) 3,94 (s, 6 H) 4,63 - 4,63 (m, 1 H) 5,76 - 5,81 (m, 1 H) 6,31 - 6,48 (m, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 7,25 (dd, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 1 H) 8,35 (s, 1 H); ESI-MS: 588 [M+H]<sup>+</sup>.

## Preparación de 4-amino-3-nitrofenetilcarbamato de terc-butilo



## a. 4-fluoro-3-nitrofenetilcarbamato de terc-butilo

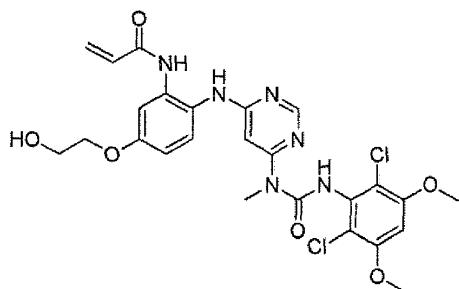
Se disolvió 2-(4-fluorofenil)oxinamina (1,0 g, 7,2 mmoles) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (4,0 ml, 75 mmoles) y se enfrió sobre un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente gota a gota  $\text{HNO}_3$  fumante (0,48 ml, 10,8 mmoles) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento durante 45 minutos y se vertió en hielo. La mezcla se basificó con disolución 3M de NaOH (60 ml, 180 mmoles), y la disolución alcalina se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó para producir amina bruta. El material bruto se disolvió en THF (15,0 ml). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,7 g, 7,9 mmoles) y DIEA (2,5 ml, 14,4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 0% hasta 20% de EtOAc/hexano para producir compuesto del título (569 mg, rendimiento: 28%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 1,44 (s, 9 H) 2,88 (t, 2 H) 3,40 (d, 2 H) 7,24 (t, 1 H) 7,42 - 7,54 (m, 1 H) 7,89 (dd, 1 H)



b. 4-amino-3-nitrofenetilcarbamato de terc-butilo

Se agitó 4-fluoro-3-nitrofenetilcarbamato de terc-butilo (569 mg, 2,00 mmoles) en THF (2,64 ml). Se añadió NH<sub>4</sub>OH (2,50 ml, 17,97 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos usando microondas (Biotage Initiator). Se añadió NH<sub>4</sub>OH (0,600 ml) y después se calentó a 180°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en EtOAcagua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 0% hasta 30% de EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (257 mg, rendimiento: 46%)  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 1,44 (s, 9 H) 2,73 (t,  $J=7,03$  Hz, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 4,46 - 4,62 (m, 1 H) 6,78 (d,  $J=8,53$  Hz, 1 H) 7,24 (dd,  $J=8,53$ , 1,76 Hz, 1 H) 7,94 (d,  $J=1,76$  Hz, 1 H).

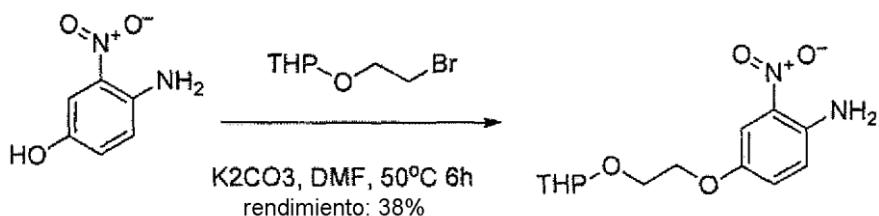
## 25 Ejemplo - 164



2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)ethyl)fenil)acrilamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2L (Ejemplo 157), sustituyendo 2-nitro-4-((2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)anilina (preparación mostrada más abajo) y terc-butóxido de sodio en la etapa (d) para producir el compuesto del título (7 mg, rendimiento: 2,7% a lo largo de cuatro etapas).  $^1\text{H-RMN}$  (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 3,28 (s, 3 H) 3,88 - 3,97 (m, 8 H) 4,06 - 4,14 (m, 2 H) 5,76 (dd, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 6,32 - 6,46 (m, 2 H) 6,79 (s, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 8,31 (d, 1 H); ESI-MS: 577 [M+H]<sup>+</sup>.

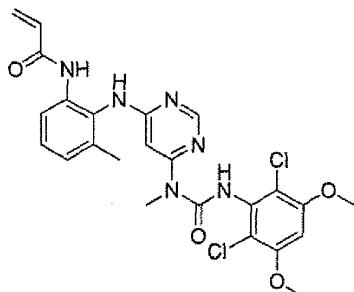
## Preparación de 2-nitro-4-((2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)anilina



a. 2-nitro-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)ethoxy)aniline

Se disolvió 4-amino-3-nitrofenol (2,0 g, 12,977 mmoles) en DMF (20 ml), y se añadió carbonato de potasio (3,59 g, 25,953 mmoles). A la mezcla se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (2,55 ml, 16,87 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas y después durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc/salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 5% hasta 40% de EtOAc/hexano para producir compuesto del título (1,4 g, rendimiento: 38%). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 - 1,68 (m, 4 H) 1,71 - 1,89 (m, 2 H) 3,46 - 3,61 (m, 1 H) 3,72 - 3,99 (m, 2 H) 4,03 - 4,24 (m, 3 H) 4,64 - 4,79 (m, 1 H) 6,78 (d, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,60 (d, 1 H).

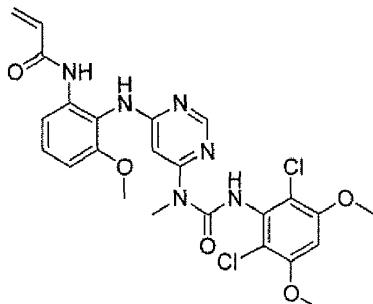
**Ejemplo - 165**



N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pirimidin-4-il)amino)-3-methylphenyl)acrilamida

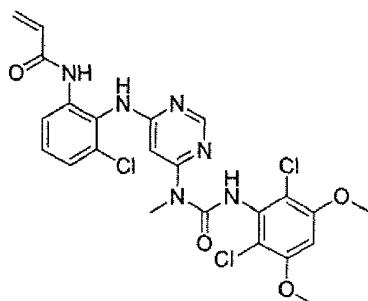
El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 2-metil-6-nitroanilina, Pd(dba)<sub>2</sub>, Brettphos y terc-butóxido de sodio en la etapa (d) para producir el compuesto del título (3,0 mg, rendimiento: 6% en cinco etapas). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 3,52 (m, 3 H) 3,95 (m, 6 H) 5,69 (dd, 1 H) 6,21 (dd, 1 H) 6,46 (dd, 1 H) 6,64 (d, 1 H) 6,73 (d, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,11 (t, 1 H) 8,06 (d, 1 H) 8,55 (d, 1 H); ESI-MS: 531 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo - 166**



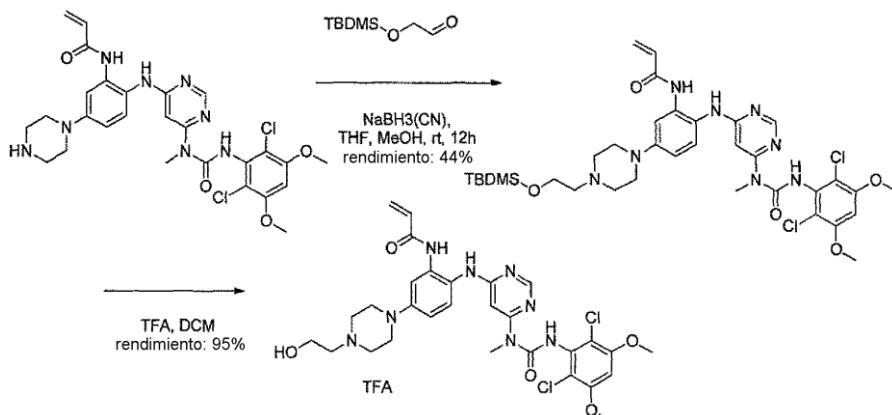
N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metylureido)pirimidin-4-il)amino)-3-methoxyphenyl)acrilamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 2-metoxi-6-nitroanilina, Pd(dba)<sub>2</sub>, Brettphos y terc-butóxido de sodio en la etapa (d) para producir el compuesto del título (33,0 mg, rendimiento: 6,1% en cinco etapas). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 3,76 (s, 3 H) 3,93 (s, 6 H) 5,70 (dd, 1 H) 6,23 (d, 1 H) 6,52 (d, 1 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 7,27 (t, 1 H) 7,44 - 7,56 (m, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,57 (s a, 1 H) 9,40 - 9,57 (m, 1 H) 12,15 (s, 1 H); ESI-MS: 547 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo - 167**

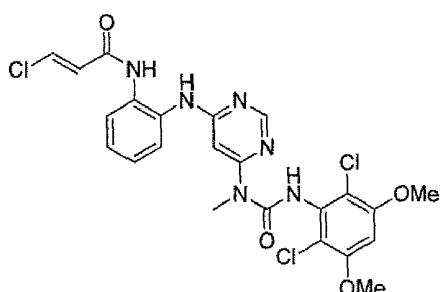
N-(3-cloro-2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)acrilamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 2-cloro-6-nitroanilina, Pd(dba)<sub>2</sub>, Brettphos y *terc*-butóxido de sodio en la etapa (d) para producir el compuesto del título (11,0 mg, rendimiento: 5% en cinco etapas). <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 3,29 (s, 3 H) 3,94 (s, 6 H) 5,71 - 5,75 (m, 1 H) 6,23 (dd, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,94 (d, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,51 - 9,70 (m, 1 H) 12,04 (s, 1 H); ESI-MS: 551 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo - 168**

Preparación de sal de TFA de N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)acrilamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Ejemplo 161, sustituyendo 2-((terc-butildimethylsiloxy)acetaldehído en la etapa (a) para producir el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 42% dos etapas) <sup>1</sup>H-RMN (400 Mhz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 3,14 - 3,20 (m, 2 H) 3,35 - 3,37 (m, 2 H) 3,73 - 3,76 (m, 2 H) 3,84 - 3,96 (m, 10 H) 5,75 - 5,79 (m, 1 H) 6,24 (s, 1 H) 6,37 - 6,47 (m, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H) 8,34 - 8,36 (m, 1 H); ESI-MS: 645 [M+H]<sup>+</sup>.

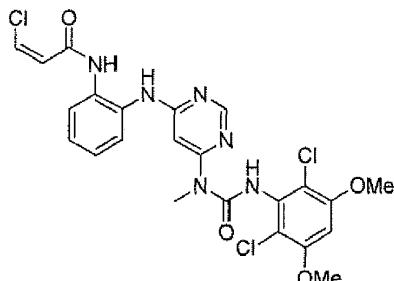
**Ejemplo - 170**

(E)-3-cloro-N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-metilureido)pirimidin-4-yl)amino)acrylamida

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2A (Ejemplo 100), modificando la etapa (i) para el siguiente procedimiento: A una disolución de 1-(6-(2-aminoefenil)amino)pirimidin-4-il-3-(2,6-dicloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-metilurea (10 mg, 0,022 mmoles), trietilamina (10,9 mg, 0,11 mmoles), y ácido (E)-3-cloroacrílico (2,76 mg, 0,026 mmoles) en DCM (0,4 ml, 6,22 mmoles), enfriada a 0°C, se añadió 2,4,6-trióxido de

2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (0,023 ml, 0,039 mmoles, disolución al 50% en EtOAc). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo que queda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,2 mg, rendimiento: 61%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,30 (s, 3 H) 3,90 (s, 6 H) 6,02 (s, 1 H) 6,36 (d, J=12,92 Hz, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 2 H) 7,75 (d, J=6,53 Hz, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 12,50 (s, 1 H); MS (ESI): 551,0 [M+H]<sup>+</sup>

5

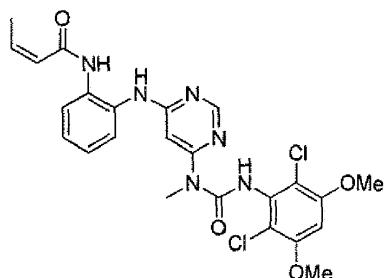
**Ejemplo - 171**

(Z)-3-cloro-N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2A (Ejemplo 100), modificando la etapa (i) para el siguiente procedimiento: A una disolución de 1-(6-(2-aminofenil)amino)pirimidin-4-il)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyfenil)-1-metilurea (20 mg, 0,043 mmoles), trietilamina (21,8 mg, 0,22 mmoles), y ácido (Z)-3-cloroacrílico (5,5 mg, 0,052 mmoles) en DCM (0,86 ml, 13,3 mmoles), enfriada hasta 0°C se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (49 mg, 0,78 mmoles, disolución al 50% de EtOAc). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 63%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ X; MS (ESI): 551,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

15

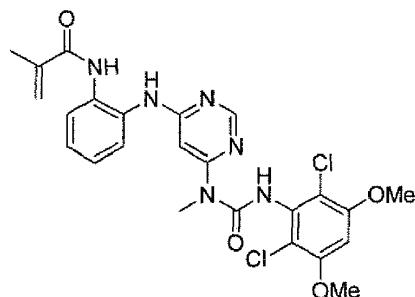
**Ejemplo - 172**

(Z)-N-(2-((6-(3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)but-2-enamida

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2A (Ejemplo 100), modificando la etapa (i) para el siguiente procedimiento: A una disolución de 1-(6-(2-aminofenil)amino)pirimidin-4-il)-3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyfenil)-1-metilurea (20 mg, 0,043 mmoles), trietilamina (21,8 mg, 0,22 mmoles), y ácido (Z)-but-2-enóico (4,5 mg, 0,052 mmoles) en DCM (0,86 ml, 13,3 mmoles) se añadió una disolución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (49,4 mg, 0,78 mmoles, disolución al 50% de EtOAc) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (8,5 mg, rendimiento: 37%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,20 (dd, J=7,28, 1,76 Hz, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,92 (s, 6 H) 5,85 (dd, J=11,42, 1,76 Hz, 1 H) 5,99 (s, 1 H) 6,29 (dd, J=11,36, 7,34 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,23 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 (d, J=7,40 Hz, 1 H) 7,55 (s a, 1 H) 7,78 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 12,50 (s, 1 H); MS (ESI): 531,3 [M+H]<sup>+</sup>.

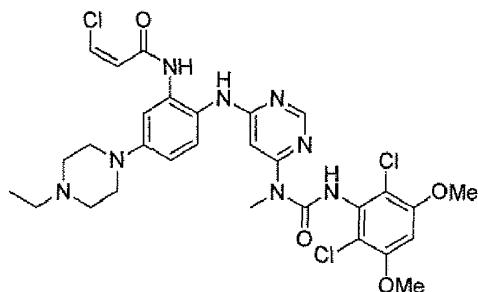
20

25

**Ejemplo -175**

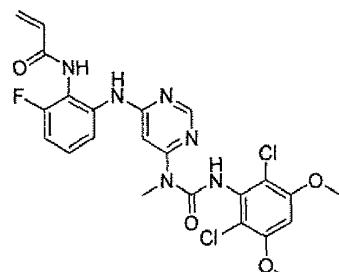
(S,Z)-N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)fenil)-4-hidroxipent-2-enamida

El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo la 2-nitroanilina en la etapa (d) y el cloruro de moxicrileno en la etapa (g) para producir el compuesto del título (13 mg, rendimiento: 72%). 1H RMN (400 Mhz, CDCl3) 2,03 (s a, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,92 (s, 6 H) 5,49 (s, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 7,29 (m, 3 H) 7,44 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 12,34 (s, 1 H). MS (ESI): 531,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo - 181**

10 (Z)-3-cloro-N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2C (Ejemplo 108), modificando la etapa (g) para el siguiente procedimiento: A una disolución de 1-(6-((2-amino-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilurea (11 mg, 0,019 mmoles), trietilamina (9,67 mg, 0,096 mmoles), y ácido (Z)-3-cloroacrílico (2,43 mg, 0,023 mmoles) en DCM (0,4 ml, 6,21 mmoles) se añadió una disolución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (21,9 mg, 0,034 mmoles) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,5 mg, rendimiento: 59%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, CDCl3) δ 1,29 (t, J=8,0 Hz, 3 H) 2,90 (s a, 4 H) 3,27 (s, 3 H) 3,45 (t, J=4,64 Hz, 4 H) 3,91 (s, 6 H) 5,90 (s, 1 H) 6,32 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 6,59 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J=8,78, 2,76 Hz, 1 H) 7,09 (s a, 1H) 7,24 (s, 2 H) 7,83 (s a, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,69 (s a, 1 H) 12,52 (s, 1 H); MS (ESI): 663,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo - 185**

N-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-6-fluorofenil)acrilamida

25 El compuesto se sintetizó siguiendo el enfoque descrito en el Procedimiento 2G (Ejemplo 123), sustituyendo 3-fluoro-2-nitroanilina en la etapa (d), omitiendo la etapa (e), y modificando la etapa (g) para el siguiente procedimiento: A una disolución de 1-(6-((2-amino-3-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)urea (31 mg, 0,051 mmoles), diisopropiletilamina (13,1 mg, 0,103 mmoles), y ácido

acrílico (39,9 mg, 0,055 mmoles) en DCM (1 ml, 15,54 mmoles) se añadió una disolución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (48,1 mg, 0,076 mmoles, disolución al 50% de EtOAc) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título protegido con SEM (24 mg, rendimiento: 71% en tres etapas). Siguiendo la etapa (g) final, se aisló el compuesto del título (12 mg, rendimiento: 62%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,40 (s, 3 H) 3,93 (m, 6 H) 5,91 (d, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 6,30 - 6,45 (m, 1 H) 6,50 - 6,58 (m, 2 H) 7,01 (t, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 1 H) 7,42 - 7,63 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 12,43 (s a, 1 H); ESI-MS: 535 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ensayos de actividad biológica

10 Ensayo de unión a FGFR4. FGFR4 recombinante purificado se preincubó con 10 μM de compuesto durante toda la noche a 4°C, o durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras la preincubación, se separaron muestras de proteína usando SDS-PAGE, y los geles se tiñeron con SimplyBlue™ SafeStain (Life Technologies, Grand Island, Nueva York). Las bandas de FGFR se cortaron y se dirigieron usando un In-Gel Tryptic Digestion Kit (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts). Las muestras digeridas se hicieron pasar en una LCMS Thermo Scientific Q Exactive™ usando separación de fase inversa y espectrometría de masas en tandem para identificar péptidos modificados.

15 Como alternativa, tras la preincubación, FGFR4 se concentró y se intercambió de amortiguador en una columna C4 de concentración de proteínas y desalación OPTI-TRAP (Optimize Technologies). La proteína se eluyó en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%, y se hizo pasar mediante inyección directa en una LCMS Thermo Scientific Q Exactive™ para identificar FGFR4 intacto modificado.

20 Los resultados proporcionados a continuación en la Tabla 2 confirman la formación de aducto covalente de los compuestos ensayados con los péptidos mediante correspondencia de la masa esperada del aducto de péptido-ligando con la masa observada.

TABLA 2

| <b>Compuesto nº</b> | <b>Masa esperada [Da]</b> | <b>Masa observada [Da]</b> |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| 100                 | 3133,50                   | 3134,48                    |
| <b>Compuesto nº</b> | <b>Masa esperada [Da]</b> | <b>Masa observada [Da]</b> |
| 100                 | 35835,9                   | 35836,1                    |
| 108                 | 35948,0                   | 35948,1                    |

25 Obtención del perfil de IC<sub>50</sub> de la inhibición de la actividad de cinasa. A los compuestos se les realizó el perfil para determinar la actividad de inhibición de FGFR en Reaction Biology Corporation (Malvern, Pensilvania) con su ensayo Kinase HotSpot<sup>SM</sup>. Véase Anastassiadis et al., 2011, Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 29, 1039-1045.

30 FGFR1 (2,5 nM), FGFR2 (1 nM), FGFR3 (5 nM), o FGFR4 (12 nM) recombinante (Invitrogen™) se preparó como una mezcla con sustrato KKSPGLEYVNIEFG (SEQ ID NO:1) (20 μM, sustrato de FGFR1); y Poly [E,Y] 4:1 (0,2 mg/ml, sustrato de FGFR2,3,4)] en amortiguador de reacción de cinasa (20 mM de HEPES-HCl, pH 7,5, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM de MnCl<sub>2</sub>, 1 mM de EGTA, 0,02% de Brij35, 0,1 mM de Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0,02 mg/ml de BSA, 2 mM de DTT, y 1% de DMSO). Se añadió compuesto a la mezcla de enzima/sustrato usando tecnología acústica (Labcyte® Echo 550, Sunnyvale, California) (véase, Olechno et al., 2006, Improving IC<sub>50</sub> results with acoustic droplet ejection. JALA 11, 240-246), y se preincubó durante 0, 15, o 60 minutos a temperatura ambiente. Tras la preincubación del compuesto, se añadió una mezcla de ATP (Sigma-Aldrich®) y <sup>33</sup>P-γ-ATP (PerkinElmer) hasta una concentración final de 10 μM, para iniciar las reacciones de cinasa. Las reacciones se incubaron durante 120 minutos a temperatura ambiente, y después se mancharon sobre papel de filtro de intercambio iónico Whatman™ P81. El fosfato no unido se eliminó lavando ampliamente los filtros en ácido fosfórico al 0,75%. Véase Anastassiadis et al., 2011, Comprehensive assay of kinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 29, 1039-1045.

40 Los resultados para FGFR4 y FGFR1 se muestran próximos a los compuestos individuales dados en la Tabla 1 anterior. Los compuestos mostraron inhibición selectiva de FGFR4, con una IC<sub>50</sub> mayor para FGFR1.

45 Sin desear estar atados por la teoría, la actividad de IC<sub>50</sub> con respecto a FGFR1 es generalmente representativa de la actividad con respecto a FGFR1, FGFR2, y FGFR3. Véase también Dieci et al., 2013, Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors as a Cancer Treatment: From a Biologic Rationale to Medical Perspectives. Cancer Discovery, F1-F16.

Para confirmación, algunos de los compuestos también se ensayaron para determinar la inhibición de FGFR2 y

FGFR3. Estos resultados, mostrados a continuación en la Tabla 3, son consistentes con la actividad de IC<sub>50</sub> de FGFR1, siendo generalmente representativos de la actividad de FGFR1, FGFR2 y FGFR3, y demuestran además la selectividad de estos inhibidores de FGFR4.

TABLA 3

| Compuesto nº | FGFR2 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR3 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR1 IC <sub>50</sub> (μM) | FGFR4 IC <sub>50</sub> (μM) |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 100          | 4,18                        | 1,98                        | >10,1                       | <0,001                      |
| 108          | 1,98                        | 2,00                        | 0,173                       | <0,001                      |

5

Eficacia *in vivo* en modelos tumorales. El compuesto 108 se evaluó para determinar su capacidad para inhibir el crecimiento tumoral en ratones atípicos que poseen xenoinjertos tumorales procedentes de tres estípites celulares tumorales de carcinoma hepatocelular humano diferentes. Estas estípites celulares son representativas de cánceres que tienen un estado alterado de FGFR4 y/o FGF19. Véase Sawey et al., Cancer Cell 19(3): 347-358 (2011).

10 Animales: Ratones atípicos, edades 6-8 semanas, y que pesan aproximadamente 19-25 g, se adquirieron de Taconic (Taconic, Hudson, Nueva York). Todos los experimentos con animales se llevaron a cabo de acuerdo con protocolos aprobados por el Institutional Animal Care and Use Committee.

15 Xenoinjertos tumorales y tratamiento: Se inyectaron subcutáneamente (s.c.) en el flanco lateral derecho  $7,5 \times 10^6$  células HUH7 (HSRRB nº de cat. JCRB0403),  $5 \times 10^6$  células Hep3B (ATCC nº de cat. HB8064), o  $2,5 \times 10^6$  células JHH7 (HSRRB nº de cat. JCRB1031), cada una en un volumen total de 100 μl, 1:1 Matrigel (Corning Inc, Corning, NY). Cuando los tumores alcanzaron 150-200 mm<sup>3</sup>, los ratones se distribuyeron al azar en grupos de tratamiento de 5-10 animales. La dosificación se llevó a cabo dos veces al día mediante inyección intraperitoneal a las dosis indicadas durante 15 días usando el Compuesto 108, formulado en un vehículo de 5% de DMSO (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), 10% de PEG300 (Sigma, St. Louis, MO), 8% de TWEEN® 80 (Sigma, St. Louis, MO), 77% Disolución 20 salina USP a la concentración deseada. Los volúmenes tumorales se recogieron dos veces a la semana usando la fórmula Volumen = (longitud \* anchura<sup>2</sup>)/2. Igualmente, los pesos corporales se recogieron dos veces a la semana. Todos los animales se observaron y se cuidaron de acuerdo con The Guide for Care and Use of Laboratory Animals, 8<sup>a</sup> edición (National Academies Press, Washington D.C.).

25 Métodos estadísticos: Se realizaron comparaciones estadísticas al final del experimento usando Anova de medidas repetidas con post-prueba de Bonferroni para comparaciones de grupos de tratamiento, usando GraphPad Prism 5. Se usaron los siguientes criterios para determinar Enfermedad Progresiva, Enfermedad Estable, Regresión Parcial, y Regresión Total. La Enfermedad Progresiva se define como tres medidas consecutivas aumentando desde la mejor respuesta o >120% de volumen tumoral inicial. La Enfermedad Estable es tres medidas consecutivas <120% y >50% del volumen tumoral inicial, mientras que tres medidas consecutivas <50% del volumen tumoral inicial cumplen los requisitos como una Regresión Parcial. Una Regresión Total es tres medidas consecutivas <30 mm<sup>3</sup>. Para comparar las respuestas entre grupos de tratamiento, se usó la prueba de Chi cuadrada (Microsoft Excel).

30 Los resultados procedentes de animales que portan tumores de células cancerosas HUH7, HEP3B, y JHH7 se muestran en las FIGS. 1-3, respectivamente, y también se reflejan en la Tabla 4.

Tabla 4 – Inhibición del crecimiento tumoral en xenoinjertos de HCC con FGF19 amplificado

| <b>HUH7 (n=10 por grupo)</b> |                 |                   |                    |                       |
|------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
| Dosis (mg/kg)                | Regresión Total | Regresión Parcial | Enfermedad Estable | Enfermedad Progresiva |
| 25                           | 1               | 4                 | 3                  | 2                     |
| 37,5                         | 2               | 5                 | 3                  | 0                     |
|                              |                 |                   |                    |                       |
| <b>HEP3B (n=5 por grupo)</b> |                 |                   |                    |                       |
| Dosis (mg/kg)                | Regresión Total | Regresión Parcial | Enfermedad Estable | Enfermedad Progresiva |
| 12,5                         | 0               | 0                 | 0                  | 5                     |
| 25                           | 0               | 1                 | 4                  | 0                     |

| 37,5                         | 5               | 0                 | 0                  | 0                     |
|------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-----------------------|
|                              |                 |                   |                    |                       |
| <b>JHH7 (n=10 por grupo)</b> |                 |                   |                    |                       |
| Dosis (mg/kg)                | Regresión Total | Regresión Parcial | Enfermedad Estable | Enfermedad Progresiva |
| 12,5                         | 0               | 0                 | 0                  | 10                    |
| 25                           | 0               | 0                 | 0                  | 10                    |
| 37,5                         | 0               | 0                 | 0                  | 10                    |

Estos datos demuestran que el compuesto 108 es eficaz en todos los modelos. Entre los tres modelos, HEP3B es la más sensible, JHH7 la menos sensible, y HUH7 muestra sensibilidad intermedia al compuesto 108. Aunque se puede observar una respuesta a la dosis en la FIG. 3 para JHH7, hubo una Enfermedad Progresiva en todos los niveles de dosis ensayados.

Estudios comparativos del Compuesto 108 con BGJ398. Se realizaron estudios comparativos con el Compuesto 108 y el inhibidor de FGFR conocido BGJ398.

Protocolo de ensayo de cinasa bioquímico para obtener IC<sub>50</sub>: Se preparó FGFR1 (2,5 nM), o FGFR4 (12 nM) recombinante como una mezcla con sustrato KKSPGEYVNIEFG (SEQ ID NO:1) (20 μM, sustrato FGFR1); Poly [E, Y] 4:1 (0,2 mg/ml, sustrato FGFR2,3,4) en amortiguador de reacción de cinasa (20 mM de HEPES-HCl, pH 7,5, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM de MnCl<sub>2</sub>, 1 mM de EGTA, 0,02% de Brij35, 0,1 mM de Na3VO<sub>4</sub>, 0,02 mg/ml de BSA, 2 mM de DTT, y 1% de DMSO). Se añadió compuesto a la mezcla de enzima/sustrato usando tecnología acústica, y se preincubó durante 0, 15 o 60 minutos a temperatura ambiente. Tras la preincubación del compuesto, se añadió <sup>33</sup>P-γ-ATP a una concentración final de 10 μM para iniciar las reacciones de cinasa. Las reacciones se incubaron durante 120 minutos a temperatura ambiente. La fosforilación del sustrato se monitorizó mediante ensayo de filtro, como antes. Los resultados se muestran en la Tabla 5. Los resultados dados a conocer muestran que el compuesto 108 es un inhibidor de FGFR4 más potente, mientras que BGJ398 es un inhibidor de FGFR1 más potente.

TABLA 5 – Ensayo comparativo de Compuesto 108 y BGJ398 con ensayo de cinasa bioquímico

| Cinasa | Compuesto 108 IC <sub>50</sub> (nM) | BGJ398 IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------------|------------------------------|
| FGFR4  | < 0,2                               | 13                           |
| FGFR1  | 513                                 | 1,0                          |

Protocolo de ensayo de viabilidad celular para obtener GI<sub>50</sub>: Se cultivaron estirpes celulares a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad. Los medios de cultivo se adquirieron de GIBCO®, USA. Para el ensayo de viabilidad, se sembraron 2000 células/pocillo en placas de 96 pocillos, se incubaron durante 24 h antes del tratamiento con el compuesto. Tras la adición del compuesto, las placas se incubaron durante 72 h a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>, y entonces se midieron por medio del ensayo de CTG (Ensayo de Viabilidad Luminiscente CellTiter-Glo®, nº de Cat.: G7572, Promega). Los resultados se muestran en la Tabla 6. La tabla muestra que el compuesto 108 es más potente que BGJ398 en células Hep3B, una línea con FGF19 amplificado. La potencia en HUH7 y JHH7, las otras dos estirpes con FGF19 amplificado, son comparables entre el compuesto 108 y BGJ398. HepG2 (ATCC nº de cat. HB-8065), SNU398 (ATCC nº de cat. CRL-2233) y SNU449 (ATCC nº de cat. CRL-2234) son estirpes celulares sin FGF19 amplificado, que se usaron como controles,

GI<sub>50</sub> es la concentración de fármaco de ensayo en la que  $100 \times (T - T_0)/(C - T_0) = 50$ . Véanse, por ejemplo, Monks et al., Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines, J Natl Cancer Inst (1991) 83(11):757-766; Boyd et al., Data Display and Analysis Strategies for the NCI Disease-oriented In Vitro Antitumor Drug Screen, en CYTOTOXIC ANTICANCER DRUGS: MODELS AND CONCEPTS FOR DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT, Valeriote et al., eds. (1990), p. 11-34. La luminiscencia del pocillo de ensayo tras un período de exposición de 72 h al fármaco de ensayo es T, la luminiscencia a tiempo cero es T<sub>0</sub>, y la luminiscencia del control es C. La GI<sub>50</sub> mide el poder inhibidor del crecimiento del agente de ensayo.

TABLA 6 – Ensayo comparativo del Compuesto 108 y BGJ398 en ensayos de viabilidad celular

| <b>Estirpe celular</b> | <b>Compuesto 108 GI<sub>50</sub> (nM)</b> | <b>BGJ398 GI<sub>50</sub> (nM)</b> |
|------------------------|---|------------------------------------|
| HEP3B                  | 18 ± 6 nM (n=27)                          | 74 ± 23 nM (n=6)                   |
| JHH7                   | 216 ± 70 nM (n=4)                         | 178 ± 30 nM (n=2)                  |
| HUH7                   | 408 ± 128 nM (n=4)                        | 231 ± 100 nM (n=2)                 |
| HEPG2                  | 6506±1424 nM (n=27)                       | 2260±1182 nM (n=6)                 |
| SNU398                 | > 10,000 (n=2)                            | no medida                          |
| SNU449                 | > 10,000 (n=2)                            | no medida                          |

Comparación de eficacia *in vivo*: Para estos experimentos, se usaron ratones atípicos como antes. Se inyectaron s.c. en el flanco lateral derecho  $5,0 \times 10^6$  células Hep3B en un volumen total de 100 µl, 1:1 Matrigel (Coming Inc, Coming, Nueva York).

Cuando los tumores alcanzaron 150-200 mm<sup>3</sup>, los ratones se distribuyeron al azar en grupos de tratamiento de 5-10 animales. El tratamiento se comenzó entonces usando el Compuesto 108, formulado en un vehículo de 5% de DMSO (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), 10% de PEG300 (Sigma, St. Louis, MO), 8% de Tween® 80 (Sigma, St. Louis, MO), 77% de Disolución Salina USP a la concentración deseada. BGJ398, formulado como una suspensión en 0,5% de metilcelulosa (Sigma)/0,2% de Tween® 80, se suspendió a la concentración deseada.

Ambos fármacos se dosificaron durante 18 días, excepto para un grupo de tratamiento (véase más abajo). Los volúmenes tumorales se recogieron dos veces a la semana usando la fórmula Volumen = (longitud \* anchura<sup>2</sup>)/2. Igualmente, los pesos corporales se recogieron dos veces a la semana. Todos los animales se observaron y se cuidaron de acuerdo con The Guide for Care and Use of Laboratory Animals, 8<sup>a</sup> edición (National Academies Press, Washington D.C.). En la FIG. 4 se muestran los resultados de este estudio *in vivo* comparativo.

Los datos muestran que el compuesto 108 es más eficaz que BGJ398 a los niveles de dosificación tolerables. Aunque BGJ398 a 60 mg/kg mostró una eficacia comparable al compuesto 108, la dosificación de este grupo de 60 mg/kg de BGJ398 se tuvo que terminar en el Día 11 debido a una mala salud de los animales. Esta diferencia en toxicidad no es debida a las vías de administración, debido a que el grupo de animales dosificados oralmente con BGJ398 a 30 mg/kg no mostró una mala salud.

## 20 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eisai R&D Management Co., Ltd. Reynolds, Dominic Hao, Ming-Hong Wang, Yuan Prajapati, Sudeep Satoh, Takashi Selvaraj, Anand

<120> INHIBIDORES DE FGFR4

<130> 1162-3XWO

25 <150> US 61/892,881

< 151> 2013-10-18

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

30 < 211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

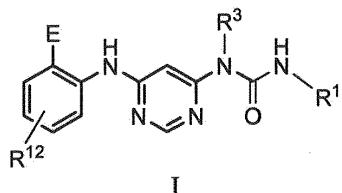
<223> Sustrato FGFR1

35 <400> 1

Lys Lys Lys Ser Pro Gly Glu Tyr Val Asn Ile Glu Phe Gly  
1 5 10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

5       $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en: alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>alquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>10</sup>heterocicilalquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>10</sup>arilalquilo de C<sub>1-6</sub>, y R<sup>10</sup>heteroarilalquilo de C<sub>1-6</sub>, en los que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo de C<sub>1-6</sub>;

E se selecciona del grupo que consiste en:

-NR<sup>13</sup>C(O)CR<sup>14</sup>=CHR<sup>15</sup>,

10     y

-NR<sup>13</sup>C(O)C≡CR<sup>14</sup>,

en las que R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y metilo, y R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, metilo, fluoro y cloro;

15     R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterociclico, -C(O)heterociclicoR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterocicilalquilo de C<sub>1-6</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>alquilo de C<sub>1-6</sub>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, y NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, en los que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo de C<sub>1-6</sub>, -C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub> y alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo; y

20     R<sup>1</sup> es fenilo, en el que dicho fenilo está sustituido 2, 3, o 4 veces con halo o alcoxi de C<sub>1-6</sub> seleccionado independientemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25     2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: metilo, metoxietilo, 4-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, bencilo, N,N-dimetilaminopropilo, 3-metilisoxazol-5-il-metilo, y 4-metilpiperazin-1-il-propilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30     3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que E es -NHC(O)CH=CH<sub>2</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

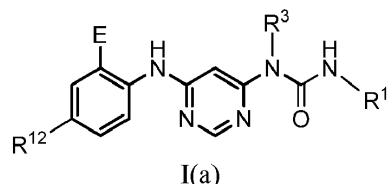
35     4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi, N,N-dimetilaminoetilo, piperazin-1-il, 4-etilpiperazin-1-il-metilo, 1-metilpiperidin-4-il, 1-etilpiperidin-4-il, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminopropilo, piperidin-4-il, morfolino, 3,5-dimetilpiperazin-1-il, 4-(metsulfonil)piperazin-1-il, N,N-dimetilaminoetoxi, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, hidroxietoxi, metoxietoxi, hidroximetilo, metoximetilo, 2-metoxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-aminopropilo, 4-metilpiperazin-1-il-carbonilo, 4-etilpiperazin-1-il-carbonilo, 4-[2-propil]piperazin-1-il, 4-acetilpiperazin-1-il, N-metil-N-hidroxietil-amino, N,N-dimetilamido, y 4-(2-aminoetil)piperazin-1-il, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40     5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>12</sup> es R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>heterociclico, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>12</sup> es 4-etilpiperazin-1-il, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45     7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> es 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

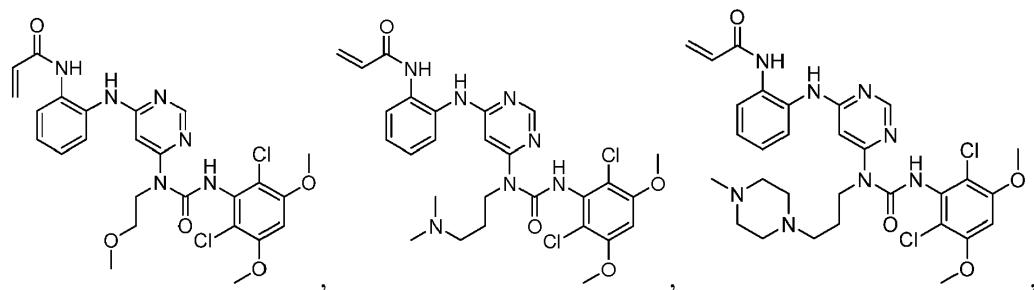
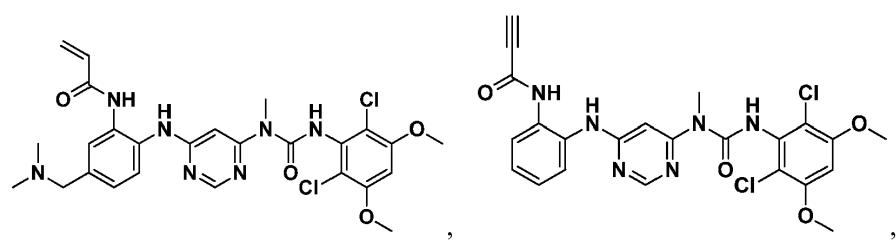
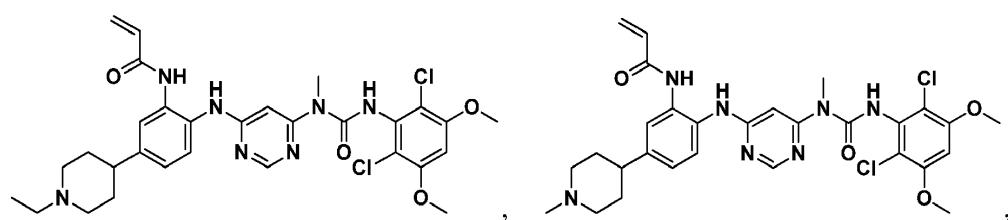
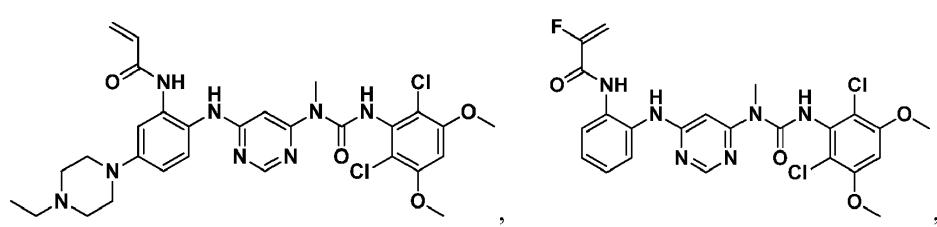
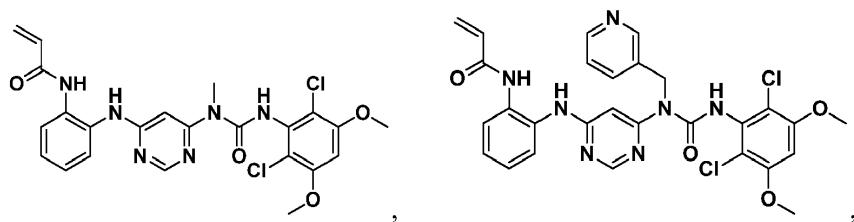
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho compuesto es un compuesto de Fórmula I(a):

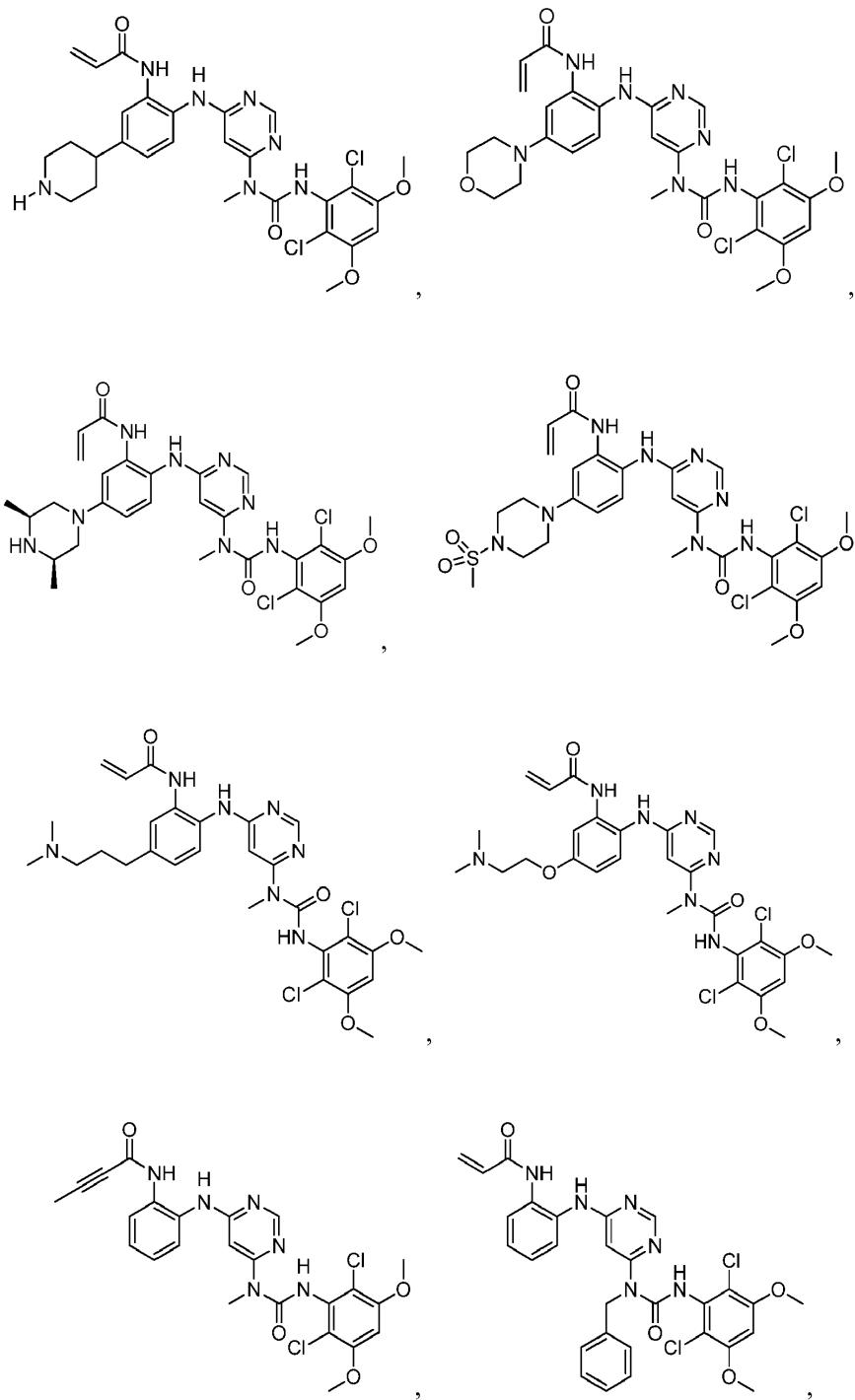


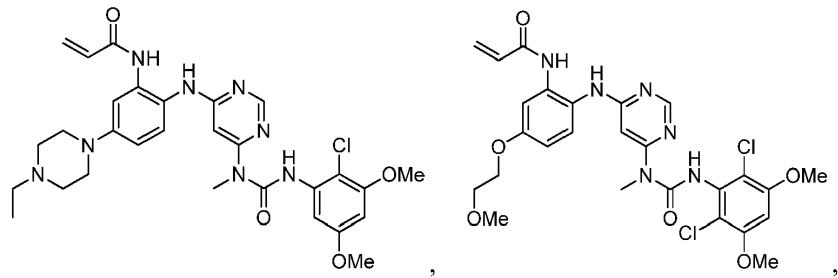
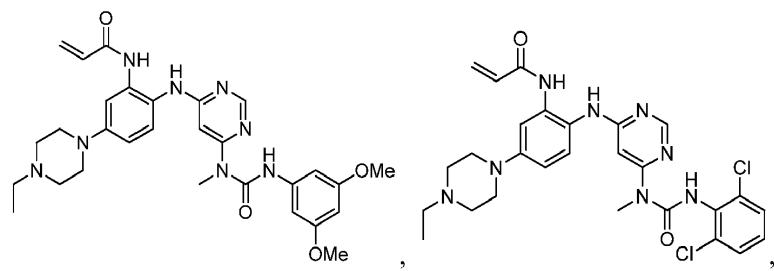
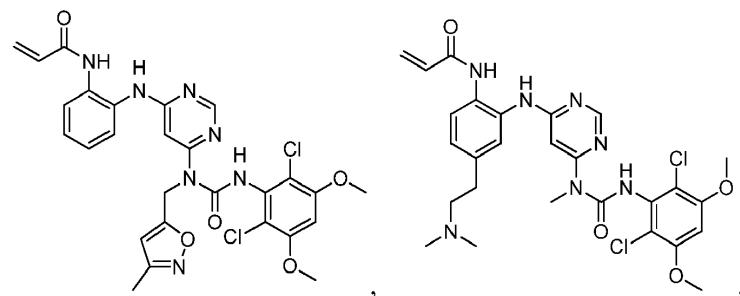
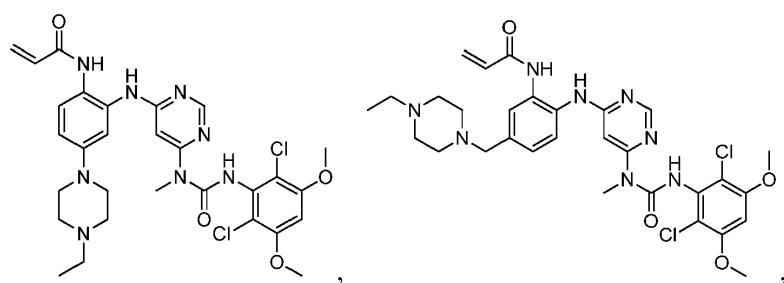
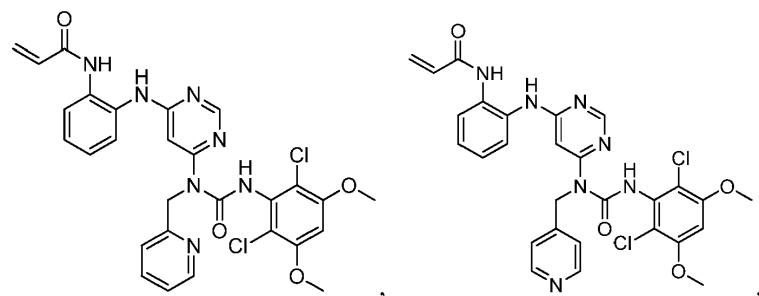
en la que  $\text{R}^3$ ,  $\text{E}$ ,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^1$  son como se definen anteriormente,

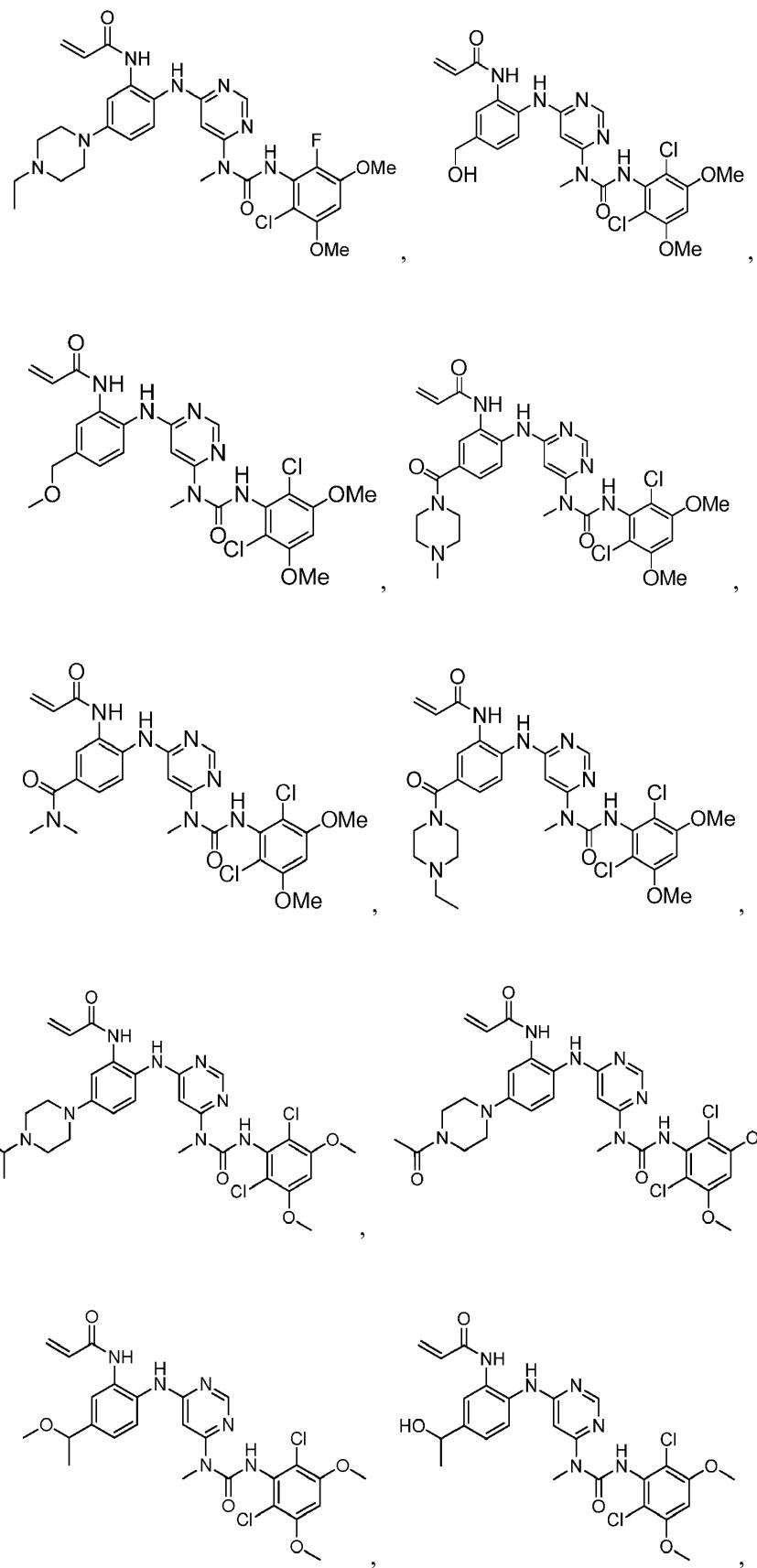
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

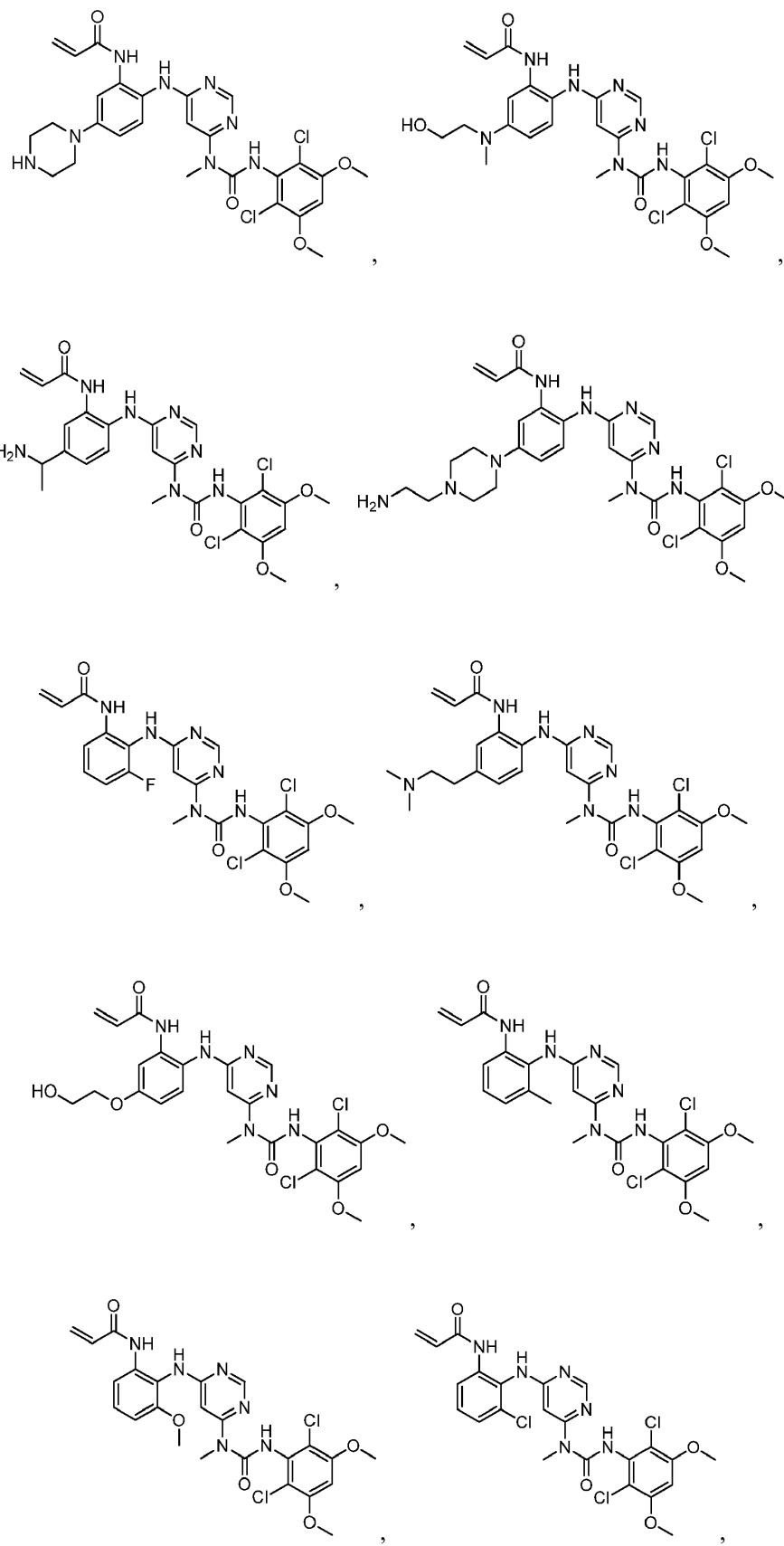
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

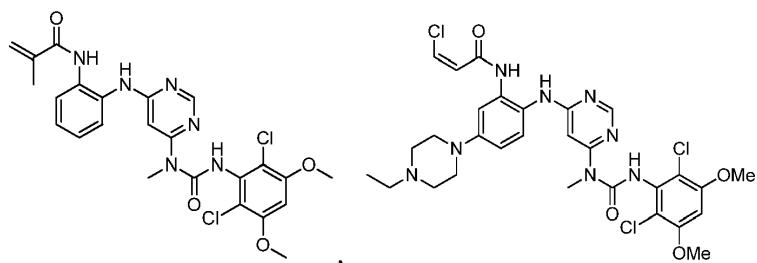
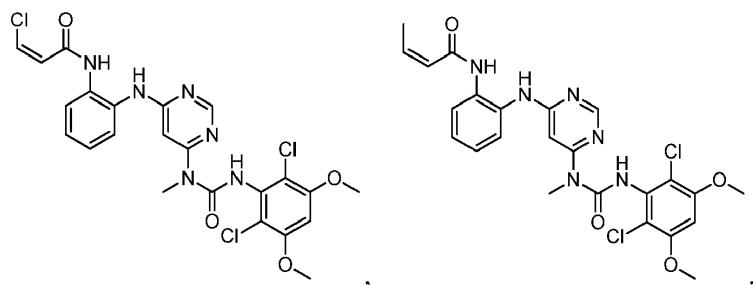
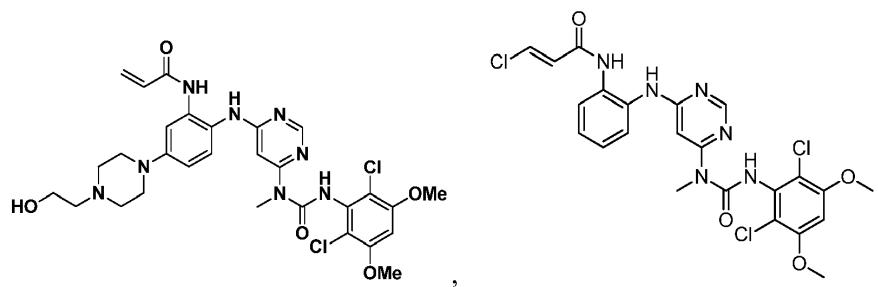




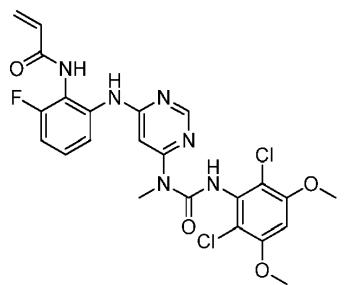






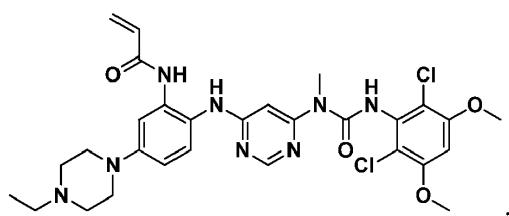


y



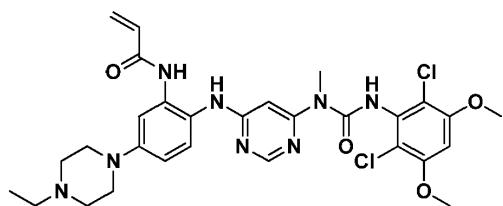
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 10. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que es:



12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o la composición farmacéutica de la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de carcinoma hepatocelular.
14. El compuesto o sal o composición para uso de la reivindicación 13, en el que dicho carcinoma hepatocelular tiene estado alterado de FGF19.
15. El compuesto o sal o composición para uso de la reivindicación 14, en el que dicho estado alterado de FGF19 comprende una expresión incrementada de FGF19.
- 10 16. El compuesto o sal o composición para uso de la reivindicación 13, en el que dicho carcinoma hepatocelular tiene estado alterado de FGFR4.
17. El compuesto o sal o composición para uso de la reivindicación 16, en el que dicho carcinoma hepatocelular tiene una expresión incrementada de FGFR4.
- 15 18. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o la composición farmacéutica de la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de colangiocarcinoma.
19. El compuesto o sal o composición para uso de la reivindicación 18, en el que dicho colangiocarcinoma está asociado con una expresión de FGFR4.
20. El compuesto o sal o composición para uso de la reivindicación 19, en el que dicho colangiocarcinoma está asociado con una sobreexpresión de FGFR4.
- 20 21. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso como un medicamento.

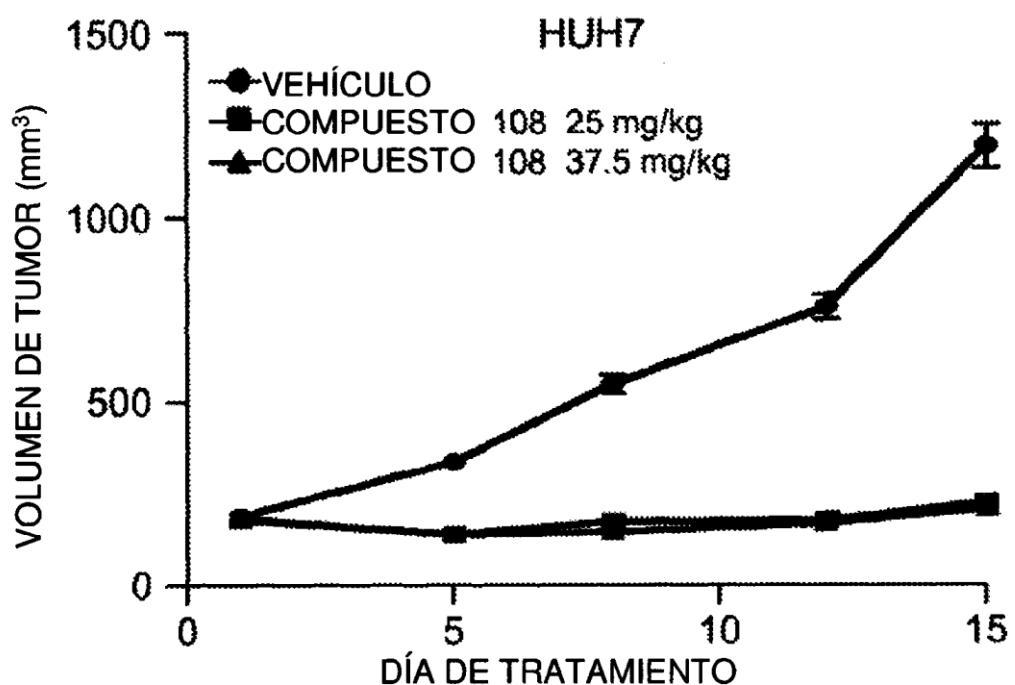


FIG. 1

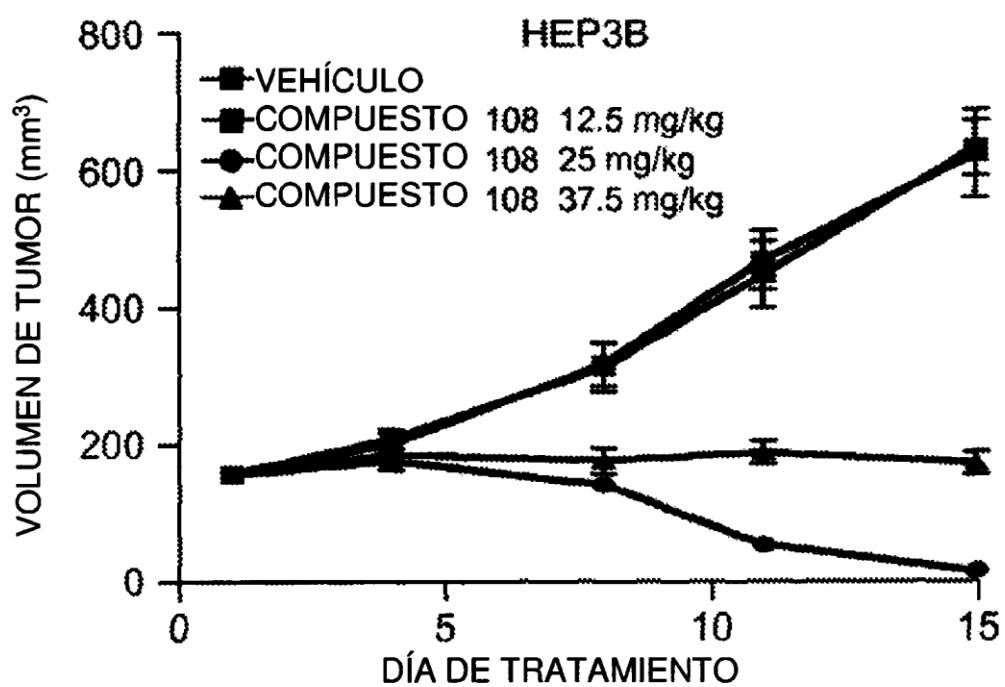


FIG. 2

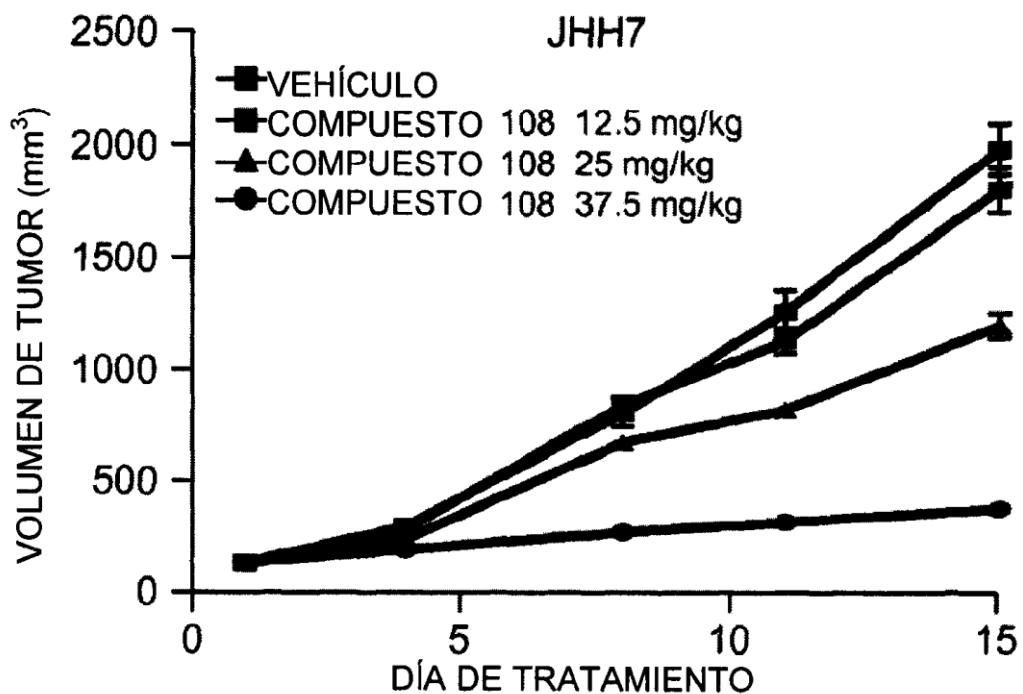


FIG. 3

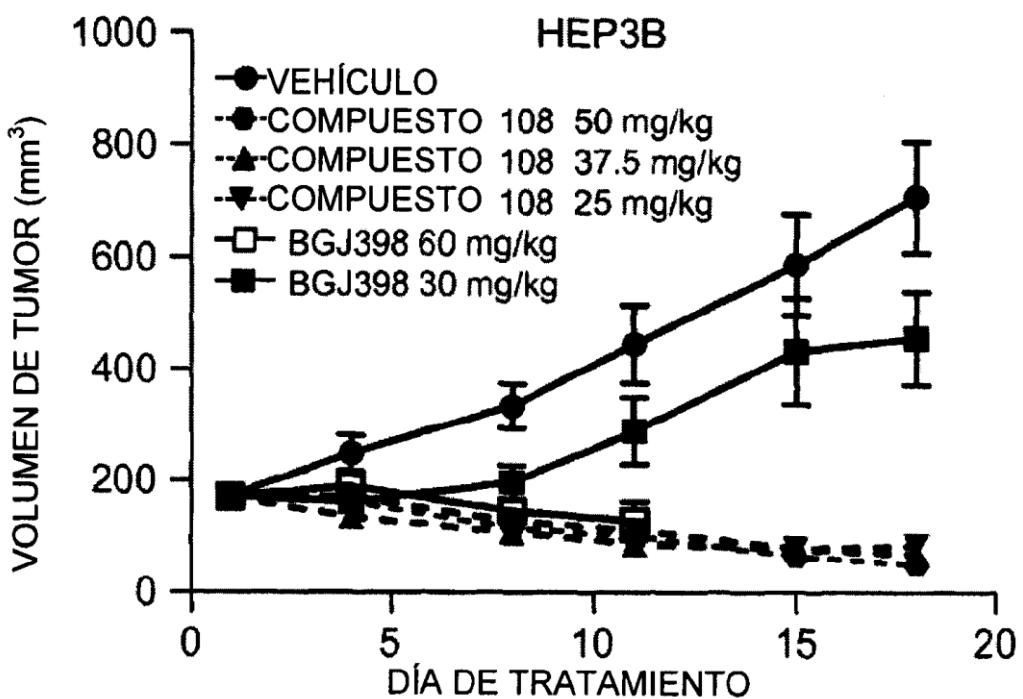


FIG. 4