

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 697**

51 Int. Cl.:

C07D 213/04	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
C07D 239/24	(2006.01)	C07D 405/10	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	C07D 239/42	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/CN2014/073444**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14139465**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14764299 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2970120**

54 Título: **Compuestos de pirimidina y piridina novedosos y su uso**

30 Prioridad:

15.03.2013 WO PCT/CN2013/072690

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

25.01.2019

73 Titular/es:

**HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (100.0%)
Building 4, 720 Cailun Road Hi-tech Park
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**SU, WEI-GUO;
ZHANG, WEIHAN y
LI, JINSHUI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 697 697 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina y piridina novedosos y su uso

Campo de la invención

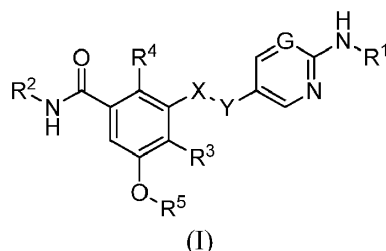
5 La presente invención se refiere a compuestos de pirimidina y piridina novedosos, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para prepararlos y a estos compuestos para su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés) se ha reconocido como un mediador importante en muchos procesos fisiológicos. La familia de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos de los receptores tirosina-cinasa está constituida por cuatro miembros (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4). Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y sus receptores (FGFR) desempeñan funciones importantes en la proliferación celular, diferenciación celular, migración celular, supervivencia celular, síntesis de proteínas y angiogénesis. Existen muchas pruebas que relacionan de manera directa la señalización por FGF con el cáncer. La desregulación de la señalización por FGFR se ha implicado en varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) escamoso, cáncer de pulmón microcítico (CPM), carcinomas gástrico, de hígado, de mama, de ovario, de endometrio y de vejiga, tal como FGFR1 que se ha observado que está amplificado en un 22% de los CPNM escamosos, se ha informado de amplificaciones de FGFR2 hasta en un 10% de los cánceres gástricos y se ha detectado la mutación de FGFR3 a aproximadamente un 50-60% de la invasión no muscular y un 17% de cánceres de vejiga de grado elevado, lo que ha estimulado un interés significativo en los FGFR como dianas para la intervención terapéutica. En consecuencia, se necesitan nuevos compuestos y métodos para modular los genes de FGFR y tratar los trastornos proliferativos, incluido el cáncer. La presente invención aborda estas necesidades.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

25 donde

X es CH₂, Y se selecciona entre CH₂, O o S(O)₂; o X e Y junto con el enlace entre ellos forman -CH=CH- o -C≡C-;

G es N o CH;

30 R¹ es arilo o heteroarilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -NR⁶R⁷, -OR⁸, -S(O)_nR⁹, -(CH₂)_r-C(O)R¹⁰, -CN, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)R¹⁰, -NR⁶S(O)_nR⁹, -NR⁶S(O)_nNR¹¹R¹², -NR⁶C(O)OR⁸, -NR⁶C(O)NR¹¹R¹², -NO₂, -S(O)_nNR⁶R⁷, oxo, alquilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_p-cicloalquilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_m-heterociclilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_q-heteroarilo sustituido opcionalmente, alquenilo sustituido opcionalmente y alquinilo sustituido opcionalmente;

R² se escoge independientemente entre alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente, o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido opcionalmente;

35 R³, R⁴ se escogen independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente,

R⁵ es alquilo C₁-C₆,

o R³ y R⁵ junto con el átomo de O al cual R⁵ está unido y el enlace entre ellos forman un anillo heterocíclico que contiene oxi de 5 o 6 miembros;

n es 1 o 2;

40 m, p, q y r se escogen independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, donde cada uno de los cuales, excepto para el hidrógeno, está sustituido opcionalmente con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, oxo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, amina sustituida opcionalmente y amida sustituida opcionalmente,

5 donde cada grupo anterior sustituido opcionalmente para el cual no se designa(n) específicamente el(los) sustituyente(s), puede estar no sustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aril- (alquil C₁-C₆)-, heteroaril-(alquil C₁-C₆)-, haloalquil C₁-C₆-, -O(alquilo C₁-C₆), -O(alqueno C₂-C₆), -O(alquil C₁-C₆)fenilo, -(alquil C₁-C₆)-OH, -(alquil C₁-C₆)-SH, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -O(haloalquilo C₁-C₆), halo, -OH, mercapto, -NH₂, -(alquil C₁-C₆)-NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)fenilo, -NH((alquil C₁-C₆)fenilo), ciano, nitro, oxo, -C(O)-OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -CON(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)C(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquil C₁-C₆)fenilo, -C(O)(haloalquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-fenilo, -S(O)₂-(haloalquilo C₁-C₆), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂NH(fenilo), -NHS(O)₂(alquilo C₁-C₆), -NHS(O)₂(fenilo), y -NHS(O)₂(haloalquilo C₁-C₆), en los cuales cada uno de fenilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes elegidos entre

15 halo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo C₁-C₄, (haloalquil C₁-C₆)-, -O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)-OH, -(alquil C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -O(haloalquilo C₁-C₆), ciano, nitro, -NH₂, -C(O)-OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -CON(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NH(alquil C₁-C₆)C(O)(alquil C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₆).

20 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25 También se divulga un método para inhibir *in vivo* o *in vitro* la actividad de FGFR que comprende poner en contacto FGFR con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente.

También se divulga un método para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente.

30 También se divulga el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR.

También se proporciona el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente en la producción de un medicamento para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR.

Descripción detallada de la invención

35 Definiciones

Tal como se utilizan en la presente solicitud, por lo general se pretende que las siguientes palabras, frases y símbolos tengan los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en la que el contexto en el que se utilizan indique otra cosa.

40 Un guion («-») que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH₂ está unido a través del átomo de carbono.

El término «alquilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado, que contiene 1-18, preferentemente 1-12, más preferentemente 1-6, más preferentemente 1-4, especialmente 1-3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo y *t*-butilo.

45 El término «alcoxi», tal como se utiliza en la presente, se refiere al grupo -O-alquilo, donde el alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros.

50 El término «alqueno», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces C=C y 2-10, preferentemente 2-6, más preferentemente 2-4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, sin carácter limitante, vinilo, 2-propenilo y 2-butenilo.

El término «alquino», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces C≡C y 2-10, preferentemente 2-6, más preferentemente 2-4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, sin carácter limitante, etinilo, 2-propinilo y 2-butinilo.

El término «cicloalquilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico saturado y parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12, preferentemente de 3 a 8, más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El anillo del grupo cicloalquilo puede ser saturado o tener uno o más, por ejemplo, uno o dos dobles enlaces (es decir, parcialmente insaturados), pero no totalmente conjugado, y no arilo tal como se define en la presente.

El término «arilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical hidrocarbonado aromático carbocíclico monocíclico de 5 y 6 miembros y un radical hidrocarbonado carbocíclico bicíclico de 8 a 12 miembros donde al menos un anillo es aromático, por ejemplo, fenilo, naftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, indenilo, indanilo y azuleno.

El término «halo», tal como se utiliza en la presente, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y el término «halógeno», tal como se utiliza en la presente, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término «heteroarilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a

un radical hidrocarbonado aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, en algunas realizaciones, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, siendo los átomos anulares restantes carbono; y

un radical hidrocarbonado bicíclico de 8 a 12 miembros que contiene uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, en algunas realizaciones, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, siendo los átomos anulares restantes carbono, donde al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, el heteroarilo bicíclico incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 6 miembros condensado a un anillo cicloalquilo de 5 a 6 miembros.

Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 1.

El grupo heteroarilo también incluye aquellos donde el heteroátomo N se presenta como un *N*-óxido, tal como los *N*-óxidos de piridinilo.

Los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen, sin carácter limitante, piridilo, *N*-óxido de piridilo tales como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo o un *N*-óxido de estos; pirazinilo, tal como pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo; pirimidinilo, tal como pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo; pirazolilo, tal como pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo; imidazolilo, imidazol-2-ilo, imidazolin-4-ilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; isotiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; triazolilo, tal como 1*H*-1,2,4-triazolilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo, 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo; tienilo; furilo; piranilo; pirrolilo; piridazinilo; bezodioxolilo, tal como benzo[*d*][1,3]dioxolilo; benzoxazolilo, tal como benzo[*d*]oxazolilo; imidazopiridinilo, tal como imidazo[1,2-*a*]piridinilo; triazolopiridinilo, tal como [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo y [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo; indazolilo, 2*H*-indazolilo; pirazolopiridinilo, tal como pirazolo[1,5-*a*]piridinilo; tetrazolopiridinilo, tal como tetrazolo[1,5-*a*]piridinilo; benzotienilo; benzofurilo; benzoimidazolinilo; indolilo; indolinilo; quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo.

El término «heterociclilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3 a 14 miembros, preferentemente de 4 a 12 miembros, que contiene al menos 2 átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Más preferentemente, el término «heterociclilo» se refiere a un grupo heterociclilo monocíclico de 4 a 8 miembros, especialmente de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. El término «heterociclilo» también se refiere a un anillo espirocíclico alifático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Los anillos pueden ser saturados o tener uno o más dobles enlaces (es decir, parcialmente insaturados). El punto de unión puede ser un carbono o heteroátomo en el grupo heterociclilo. Sin embargo, uno cualquiera de los anillos en el grupo heterociclilo no es aromático de manera que el grupo heterociclilo no es un heteroarilo tal como se ha definido en la presente. El grupo heterociclilo también incluye aquellos donde el heteroátomo de N o S se presenta como un óxido de estos. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, sin carácter limitante, oxetanilo, tal como oxetan-2-ilo u oxetan-3-ilo; azetidino, tal como azetidín-2-ilo o azetidín-3-ilo; pirrolidinilo, tal como pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo; tetrahidrofuranilo, tal como tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiranilo, tal como tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo; dioxolanilo, tal como 1,3-dioxolanilo; dioxanilo, tal como 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo; morfolinilo, *N*-óxido de morfolinilo, tal como morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo (morfolino) (con una numeración en la que al oxígeno se le asigna la prioridad 1); tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo; imidazolinilo, tal como imidazolidín-2-ilo, imidazolidín-4-ilo; pirazolidinilo, tal como pirazolidín-2-ilo, pirazolidín-3-ilo; piperidinilo o *N*-óxido de piperidinilo, tal como piperidín-1-ilo y piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo o *N*-óxido de estos; y piperazinilo, tal como piperazín-1-ilo, piperazín-2-ilo, piperazín-3-ilo; octahidropirrolilo[3,4-*b*]pirrolilo.

La expresión «anillo heterocíclico que contiene oxígeno de 5 o 6 miembros», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, además del heteroátomo oxígeno que une el anillo de fenilo y el grupo R⁵ en la fórmula

(I), siendo los átomos anulares restantes carbono. El «anillo heterocíclico que contiene oxi de 5 o 6 miembros» es preferentemente furano, dihidrofurano, pirano o dihidropirano.

El término «hidroxilo» se refiere al radical -OH.

El término «nitro» se refiere al radical -NO₂.

5 El término «mercapto» se refiere al radical -SH.

El término «ciano» se refiere a un radical -CN.

El término «oxo» se refiere al radical =O.

El término «carboxilo» se refiere al radical -C(O)-OH.

10 El término «opcional» u «opcionalmente» significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, «alquilo sustituido opcionalmente» abarca tanto «alquilo no sustituido» como «alquilo sustituido» tal como se definen en la presente. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que no se pretende que tales grupos introduzcan ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean imposibles desde un punto de vista estérico, incorrectos químicamente, no factibles desde un punto de vista sintético
15 y/o intrínsecamente inestables.

El término «sustituido», tal como se utiliza en la presente, significa que uno o más hidrógenos en el grupo o átomo designado se reemplazan con una o más selecciones del grupo indicado de sustituyentes, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en un único átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales
20 combinaciones dan como resultado un compuesto estable y correcto químicamente. Se pretende que un compuesto estable y correcto químicamente se refiera a un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción y la formulación posterior como un agente que tiene al menos utilidad práctica. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes se nombran en la estructura nuclear. Por ejemplo, se debe entender que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este
25 sustituyente a la estructura nuclear está en la porción alquilo.

La expresión «sustituido con uno o más sustituyentes», tal como se utiliza en la presente, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplazan independientemente con una o más selecciones del grupo indicado de sustituyentes. En algunas realizaciones, «sustituido con uno o más sustituyentes» significa que el átomo o grupo designado está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo indicado de sustituyentes. En algunas realizaciones, «sustituido con uno o más sustituyentes» significa que el átomo o grupo designado está sustituido con tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo indicado de sustituyentes. En algunas realizaciones, «sustituido con uno o más sustituyentes» significa que el átomo o grupo designado está sustituido con cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo indicado de sustituyentes.
30

35 Los expertos en la técnica apreciarán que algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir en dos o más formas estereoisoméricas. Los racematos de estos isómeros, los isómeros individuales y mezclas enriquecidas en un enantiómero, así como también los diastereómeros cuando haya dos centros quirales, y mezclas parcialmente enriquecidas con diastereómeros específicos están comprendidos en el alcance de la presente invención. Los expertos en la técnica apreciarán además que la presente invención incluye
40 todos los estereoisómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros), mezclas racémicas o mezclas parcialmente resueltas de los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de estos.

Los racematos se pueden utilizar tal cual o se pueden resolver para obtener sus isómeros individuales. La resolución puede proporcionar compuestos estereoquímicamente puros o mezclas enriquecidas en uno o más isómeros. Los métodos para la separación de isómeros son muy conocidos (*cf.* Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) e incluyen métodos físicos tales como cromatografía utilizando un adsorbente quiral. Los isómeros individuales se pueden preparar en forma quiral a partir de precursores quirales. Como alternativa, los isómeros individuales se pueden separar químicamente a partir de una mezcla formando sales diastereoméricas con un ácido quiral, tal como los enantiómeros individuales del ácido 10-canforsulfónico, ácido canfórico, ácido alfa-bromocanfórico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidono-5-carboxílico y similares, cristalizando de manera fraccionada las sales y a continuación, liberando una o ambas bases resueltas, repitiendo opcionalmente el proceso, de manera que se obtenga una cualquiera o ambas sustancialmente exentas de la otra; es decir, en una forma que tenga una pureza óptica de >95%. Como alternativa, los racematos se pueden unir covalentemente a un compuesto (auxiliar) quiral para producir diastereómeros que se pueden separar mediante cromatografía o cristalización fraccionada y tras eso se elimina químicamente el auxiliar quiral para
55 proporcionar los enantiómeros puros.

La «sal farmacéuticamente aceptable» incluye, sin carácter limitante, sales de adición de ácido formadas por el compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, carbonato, bicarbonato, fosfato, sulfato, sulfito, nitrato y similares; así como también con un ácido orgánico tal como formiato, acetato, malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, 2-hidroxiethylsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y sales con ácido alcanodicarboxílico de fórmula $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde *n* es 0-4 y similares. Asimismo, la «sal farmacéuticamente aceptable» incluye sales de adición de base formadas por el compuesto de fórmula (I) que porta un resto ácido con cationes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si se obtiene un compuesto descrito en la presente como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de adición de ácido. En cambio, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición de ácido, especialmente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán que se pueden utilizar diversas metodologías sintéticas sin una experimentación excesiva para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables atóxicas.

El término «solvato» se refiere a formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido para formar de esta manera un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en donde el agua mantiene su estado molecular como H_2O , siendo una combinación de este tipo capaz de formar uno o más hidratos, por ejemplo, hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

Un «profármaco» es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo después de la administración y el término se debe interpretar en la presente de manera tan amplia como se entiende por lo general en la técnica. Sin querer limitar el alcance de la invención, la conversión puede ocurrir por hidrólisis de un grupo éster u otro grupo lábil desde un punto de vista biológico diferente. Por lo general, pero no necesariamente, un profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto terapéuticamente activo en el cual se convierte. Por ejemplo, un éster puede proceder de un ácido carboxílico de C1 (es decir, el ácido carboxílico terminal de una prostaglandina natural) o un éster puede proceder de un grupo funcional de tipo ácido carboxílico en otra parte de la molécula, tal como en un anillo de fenilo. Sin querer ser limitante, un éster puede ser un éster de alquilo, un éster de arilo o un éster de heteroarilo.

Tal como se utiliza en la presente, los términos «grupo», «radical» y «resto» son sinónimos y se pretende que indiquen grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se pueden unir a otros fragmentos de moléculas.

Los términos y expresiones «que trata», «tratar» o «tratamiento» de una enfermedad o trastorno se refieren a la administración de una o más sustancias farmacéuticas, especialmente al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente a un sujeto que tiene la enfermedad o trastorno, o tiene un síntoma de una enfermedad o trastorno, o tiene una predisposición a la enfermedad o trastorno, con el propósito de curar, sanar, mitigar, aliviar, alterar, remediar, paliar, mejorar o afectar una enfermedad o trastorno, los síntomas de la enfermedad o trastorno o la predisposición a la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer.

Los términos y expresiones «tratar», «poner en contacto» y «hacer reaccionar» cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede que no sea necesariamente el resultado directo de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla, que en última instancia da lugar a la formación del producto indicado y/o deseado.

La expresión «cantidad eficaz», tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente eficaz para «tratar», tal como se ha definido anteriormente, una enfermedad o trastorno en un sujeto sensible a la inhibición de FGFR. La cantidad eficaz puede provocar cualquiera de los cambios observables o medibles en un sujeto tal como se han descrito anteriormente en la definición de «que trata», «tratar» o «tratamiento». Por ejemplo, en el caso del cáncer, la cantidad eficaz puede reducir el número de células cancerosas o tumorales; reducir el tamaño tumoral; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en órganos periféricos incluida, por ejemplo, la diseminación del tumor al tejido blando y hueso; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer, reducir la morbimortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Una cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para reducir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR. La expresión «cantidad eficaz», también se puede referir a una cantidad de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente eficaz para inhibir la actividad de FGFR en un sujeto sensible a la inhibición de FGFR.

El término «inhibición» o la expresión «que inhibe» indica un descenso en la actividad inicial de un proceso o actividad biológicos. La «inhibición de FGFR» se refiere a una reducción en la actividad de FGFR como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente, respecto a la actividad de FGFR en ausencia del al menos un compuesto de fórmula (I) y/o la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este. La reducción de la actividad se puede deber a la interacción directa del al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente con FGFR, o deberse a la interacción del al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente, con uno o más factores que a su vez afectan a la actividad de FGFR. Por ejemplo, la presencia de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente, puede reducir la actividad de FGFR uniéndose directamente al FGFR, provocando (directa o indirectamente) que otro factor reduzca la actividad de FGFR o reduciendo (directa o indirectamente) la cantidad de FGFR presente en la célula u organismo.

El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a mamíferos y no mamíferos. El término «mamíferos» se refiere a cualquier miembro de la clase de los mamíferos incluidos, sin carácter limitante, seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluidos roedores, tales como ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, sin carácter limitante, aves y similares. El término «sujeto» no denota una edad o sexo particulares.

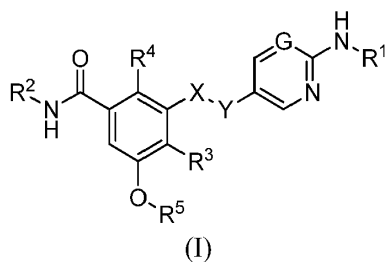
La expresión «farmacéuticamente aceptable» significa que la sustancia que precede a esta expresión es útil para preparar una composición farmacéutica y, por lo general, es segura, atóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otra manera, especialmente para el uso farmacéutico en seres humanos.

El término «aproximadamente» se utiliza en la presente para significar próximamente, en la región de, más o menos, o alrededor de. Cuando se utiliza el término «aproximadamente» junto con un intervalo numérico, modifica el intervalo prolongando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término «aproximadamente» se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor mencionado según una varianza de un 20%.

Los términos científicos y técnicos utilizados en la presente y no definidos de manera específica tienen el significado que comúnmente les adjudican los expertos en la técnica a la cual pertenece la presente invención.

Realizaciones de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde

X es CH₂, Y se selecciona entre CH₂, O o S(O)₂; o X e Y junto con el enlace entre ellos forman -CH=CH- o -C≡C-;

G es N o CH;

R¹ es arilo o heteroarilo, donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -NR⁶R⁷, -OR⁸, -S(O)_nR⁹, -(CH₂)_r-C(O)R¹⁰, -CN, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)R¹⁰, -NR⁶S(O)_nR⁹, -NR⁶S(O)_nNR¹¹R¹², -NR⁶C(O)OR⁸, -NR⁶C(O)NR¹¹R¹², -NO₂, -S(O)_nNR⁶R⁷, oxo, alquilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_p-cicloalquilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_m-heterociclilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_q-heteroarilo sustituido opcionalmente, alqueno sustituido opcionalmente y alquino sustituido opcionalmente;

R² se escoge independientemente entre alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente, o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido opcionalmente;

R³, R⁴ se escogen independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente,

R⁵ es alquilo C₁-C₆,

o R³ y R⁵ junto con el átomo de O al cual R⁵ está unido y el enlace entre ellos forman un anillo heterocíclico que contiene oxígeno de 5 o 6 miembros;

n es 1 o 2;

m, p, q y r se escogen independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

- 5 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, donde cada uno de los cuales, excepto para el hidrógeno, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, oxo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, amina sustituida opcionalmente y amida sustituida opcionalmente,

10 donde cada grupo anterior sustituido opcionalmente para el cual no se designa(n) específicamente el(los) sustituyente(s), puede no estar sustituido o estar sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-(alquilo C₁-C₆)-, heteroaril-(alquilo C₁-C₆)-, haloalquilo C₁-C₆-, -O(alquilo C₁-C₆), -O(alqueno C₂-C₆), -O(alquilo C₁-C₆)fenil, -(alquilo C₁-C₆)-OH, -(alquilo C₁-C₆)-SH, -(alquilo C₁-C₆)-O(alquilo C₁-C₆), -O(haloalquilo C₁-C₆), halo, -OH, mercapto, -NH₂, -(alquilo C₁-C₆)-NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)fenil, -NH(alquilo C₁-C₆)fenil, ciano, nitro, oxo, -C(O)-OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -CON(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquilo C₁-C₆)fenilo, -C(O)(haloalquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-fenilo, -S(O)₂-(haloalquilo C₁-C₆), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂NH(fenilo), -NHS(O)₂(alquilo C₁-C₆), -NHS(O)₂(fenilo) y -NHS(O)₂(haloalquilo C₁-C₆).

20 En una realización del compuesto de fórmula (I), cada grupo anterior sustituido opcionalmente puede no estar sustituido o estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), ciano, nitro, oxo, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-(haloalquilo C₁-C₆), -C(O)-OH, -(alquilo C₁-C₆)-OH, -(alquilo C₁-C₆)-SH y heterociclilo.

25 En una realización del compuesto de fórmula (I), R¹ es arilo o heteroarilo, donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, alquilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_m-heterociclilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_p-cicloalquilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_q-heteroarilo sustituido opcionalmente, -S(O)_nR⁹, -(CH₂)_r-C(O)R¹⁰, alqueno sustituido opcionalmente, alquino sustituido opcionalmente, -OR⁸, donde n es 1 o 2; m, p, q y r se escogen independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; 30 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, heterociclilo, donde cada uno de los cuales, excepto para el hidrógeno, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, oxo y heterociclilo;

35 donde el «alquilo sustituido opcionalmente», «heterociclilo sustituido opcionalmente», «cicloalquilo sustituido opcionalmente», «heteroarilo sustituido opcionalmente», «alqueno sustituido opcionalmente» y «alquino sustituido opcionalmente» en el R¹ anterior pueden no estar sustituidos o estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), ciano, nitro, oxo, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-(haloalquilo C₁-C₆), -C(O)-OH, -(alquilo C₁-C₆)-OH, -(alquilo C₁-C₆)-SH y heterociclilo.

40 En una realización del compuesto de fórmula (I), R¹ es arilo o heteroarilo, donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: (1) halo; (2) oxo; (3) alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), ciano, nitro, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-OH; (4) -(CH₂)_m-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, -(alquilo C₁-C₆)-OH, -(alquilo C₁-C₆)-SH y oxo, donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (5) -(CH₂)_p-cicloalquilo no sustituido, donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (6) -(CH₂)_q-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (7) -S(O)_nR⁹, donde R⁹ es alquilo C₁-C₆, y n es 1 o 2; (8) -(CH₂)_r-C(O)R¹⁰, donde R¹⁰ es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆ y oxo, donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (9) alqueno C₂-C₆ no sustituido; (10) alquino C₂-C₆ no sustituido; (11) -OR⁸, donde R⁸ se selecciona 50 entre hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclilo.

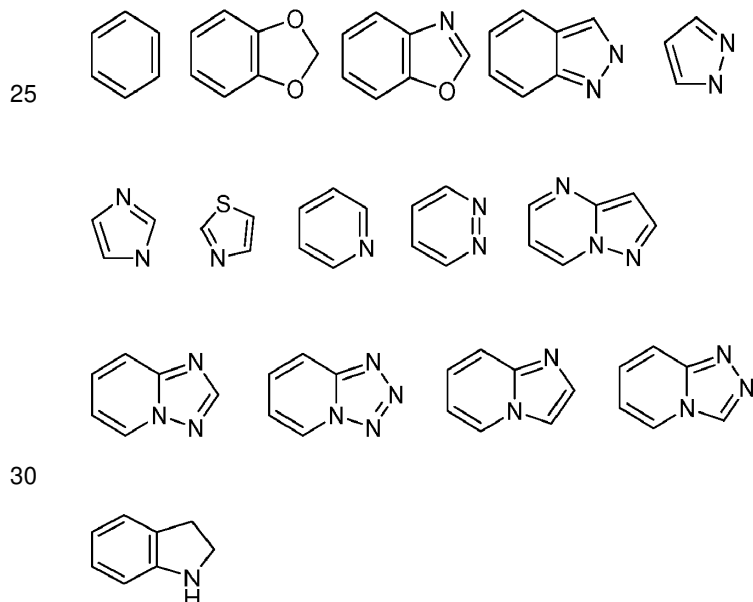
En una realización del compuesto de fórmula (I), R¹ es arilo o heteroarilo, donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

(1) halo;

55 (2) -NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con amina que está sustituida opcionalmente con alquilo C₁-C₆;

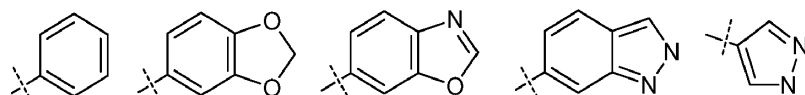
- (3) -OR⁸, donde R⁸ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: heterociclilo sustituido opcionalmente con -OH o mercapto, y amina sustituida opcionalmente con alquilo C₁-C₆,
- (4) -S(O)_nR⁹, donde R⁹ es alquilo C₁-C₆, y n es 1 o 2;
- 5 (5) -(CH₂)_r-C(O)R¹⁰, donde R¹⁰ es alquilo C₁-C₆, o heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆ y oxo, donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- (6) -CN;
- (7) -C(O)NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con amina que está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆;
- 10 (8) -NR⁶C(O)R¹⁰, donde R⁶ es H, y R¹⁰ es alquilo C₁-C₆;
- (9) oxo;
- (10) alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), ciano, nitro, -S(O)₂(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-OH;
- 15 (11) -(CH₂)_p-cicloalquilo no sustituido, donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- (12) -(CH₂)_m-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -(alquilo C₁-C₆)-OH, -(alquilo C₁-C₆)-SH, -(alquilo C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), oxo, -C(O)(alquilo C₁-C₆), donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- 20 (13) -(CH₂)_q-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- (14) alqueno C₂-C₆ no sustituido;
- (15) alqueno C₂-C₆ no sustituido.

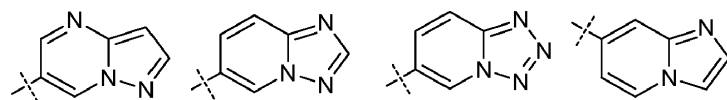
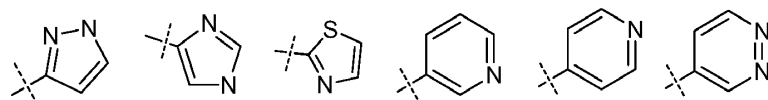
En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es un radical del anillo o sistema anular escogido entre



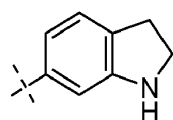
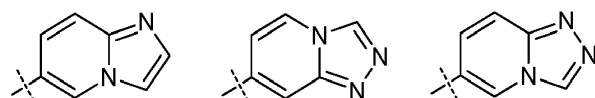
donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente tal como se ha definido anteriormente.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se escoge entre





5



donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente tal como se ha definido anteriormente.

10 En una realización del compuesto de fórmula (I), R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con heterociclilo.

En una realización del compuesto de fórmula (I), R^{10} es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 y oxo.

15 En una realización del compuesto de fórmula (I), R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: (1) halo; (2) alquilo sustituido opcionalmente con $-C(O)-OH$; (3) $-(CH_2)_m$ -heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-OH$, $-(alquil\ C_1-C_6)-SH$ y oxo, donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (4) $-(CH_2)_q$ -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , donde q es 0; (5) $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$, donde R^{10} es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 y oxo, donde r es 0; (6) alquenilo C_2-C_6 no sustituido; (7) alquinilo C_2-C_6 no sustituido; (8) $-OR^8$, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclilo.

25 En una realización del compuesto de fórmula (I), R^1 es fenilo sustituido con piperazinilo, donde el piperazinilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_1-C_6 o cicloalquilos C_3-C_8 , preferentemente alquilo C_1-C_6 , más preferentemente, R^1 es fenilo sustituido con piperazinilo, el cual está sustituido opcionalmente con uno o más metilos o etilos. En una realización específica, R^1 es fenilo sustituido con piperazinilo, donde el piperazinilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_1-C_6 . En una realización más específica, R^1 es fenilo sustituido con piperazinilo, donde el piperazinilo está sustituido opcionalmente con uno o más metilos o etilos.

30 En una realización del compuesto de fórmula (I), R^1 es pirazolilo, el cual está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre: (1) alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, $-O(alquilo\ C_1-C_6)$, $-NH_2$, $-N(alquilo\ C_1-C_6)_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_6)$, $-S(O)_2-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-S(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$; (2) $-(CH_2)_m$ -heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (3) $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo no sustituido, donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (4) $-(CH_2)_q$ -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (5) $-S(O)_nR^9$, donde R^9 es alquilo C_1-C_6 , y n es 1 o 2; (6) $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$, donde R^{10} es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 y oxo, donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

40 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se escoge entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 sustituido opcionalmente con hidroxilo o cicloalquilo C_3-C_8 (preferentemente cicloalquilo C_3-C_6). En una realización específica, R^2 es metilo, etilo, metoxi, etoxi sustituido con hidroxilo, isopropoxi o ciclopropilo. En una realización específica, R^2 es metilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^3 y R^4 se escogen independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-CN$ o un alquilo C_1-C_6 no sustituido (preferentemente alquilo C_1-C_3 no sustituido), R^5 es alquilo C_1-C_6 , preferentemente alquilo C_1-C_3 o R^3 y R^5 junto con el átomo de O al que R^5 se encuentra unido y el enlace entre ellos forman un anillo

heterocíclico que contiene oxi de 5 o 6 miembros. En una realización específica, R^3 es hidrógeno, F, Cl, Br, -CN, metilo, R^4 es hidrógeno o F, R^5 es metilo o etilo. En otra realización específica, R^4 es hidrógeno, y R^3 y R^5 junto con el átomo de O al que R^5 se encuentra unido y el enlace entre ellos forman un anillo de furano o dihidrofurano.

5 En una realización específica, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los Compuestos 1-309 preparados en los Ejemplos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la presente invención divulga un método *in vivo* o *in vitro* para inhibir la actividad de FGFR, que comprende poner en contacto FGFR con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente.

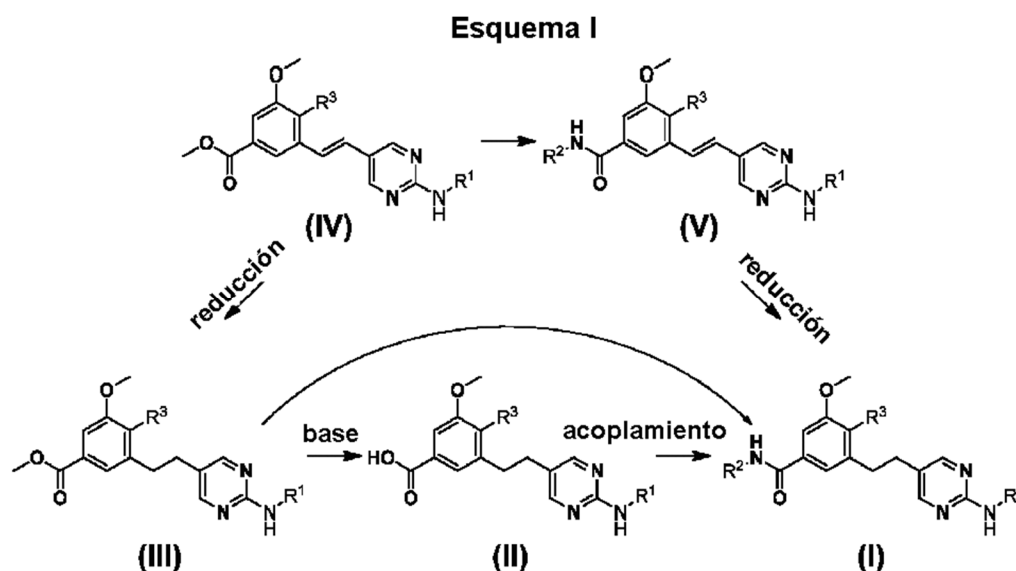
En otro aspecto, la presente invención divulga un método para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente.

15 En otro aspecto, la presente invención divulga el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente en la producción de un medicamento para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR.

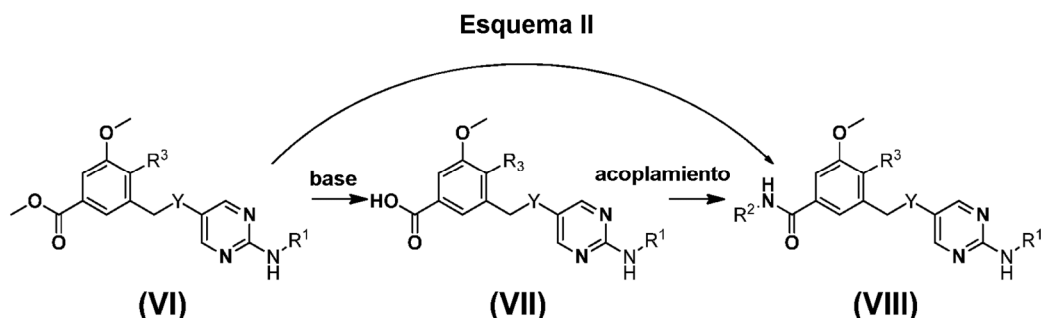
En algunas realizaciones, dicha enfermedad sensible a la inhibición de FGFR es cáncer, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de endometrio o carcinoma de vejiga.

25 El compuesto de fórmula (I) descrito en la presente y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se pueden sintetizar a partir de materias de partida comercializados mediante métodos muy conocidos en la técnica, considerados conjuntamente con la divulgación en esta solicitud de patente. Los siguientes esquemas ilustran métodos para preparar algunos de los compuestos divulgados en la presente.



30 Tal como se muestra en el Esquema I, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener a partir de la reducción de compuestos de fórmula (V). La reducción se puede llevar a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio, platino, etc., o llevar a cabo con otros reductores tales como 4-metilbencenosulfonohidrazida, etc. Los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (IV) con la reacción de aminólisis con o sin otro reactivo tal como trimetilaluminio. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (III), que se pueden obtener a partir de la reducción de compuestos de fórmula (IV), con el método de la reacción de hidrólisis y a continuación la reacción de acoplamiento o con otros métodos adecuados que podría reconocer un experto en la técnica. Y R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente en la presente.

35



Tal como se muestra en el Esquema II, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (VI) en las condiciones descritas en el Esquema I. Y R¹, R², R³ e Y son tal como se han definido anteriormente en la presente. Los compuestos obtenidos de esta manera se puede modificar adicionalmente en sus posiciones periféricas para proporcionar los compuestos deseados. Se describen transformaciones de química sintética, por ejemplo, en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de estos.

- 5 Antes de su uso, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se pueden purificar mediante cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta resolución, cristalización u otros métodos adecuados.

Composiciones farmacéuticas y utilidad

- 15 Una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se puede administrar de diversas maneras conocidas, tales como por vía oral, parenteral, mediante spray de inhalación o mediante un depósito implantado. El término «parenteral», tal como se utiliza en la presente, incluye técnicas subcutáneas, intracutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intraarteriales, intrasinoviales, intrasternales, intratecales, intralesionales y de infusión o inyección intracraneal.

- 20 Una composición oral puede ser cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral incluidos, sin carácter limitante, comprimidos, cápsulas, emulsiones, y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. Los portadores utilizados habitualmente para los comprimidos incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También se añaden normalmente a los comprimidos agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.

- 25 Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinado con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

- 30 Una composición inyectable estéril (por ejemplo, suspensión acuosa u oleaginosa) se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. El Intermedio inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico aceptable desde un punto de vista parenteral, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes farmacéuticamente aceptables que se pueden emplear están el manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se utilizan convencionalmente aceites estériles, fijos como un disolvente o medios de suspensión (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéricos son útiles en el Intermedio de los inyectables, al igual que lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un dispersante o diluyente de tipo alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares.

- 40 Se puede preparar una composición de inhalación de acuerdo con técnicas muy conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y se puede preparar como soluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión conocidos en la materia.

- 45 Una composición tópica se puede formular en forma de aceite, crema, loción, pomada y similares. Los portadores adecuados para la composición incluyen aceites vegetales o minerales, petrolato blanco (parafina blanda blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcoholes de peso molecular elevado (superiores a C12).

En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable es uno en el cual el principio activo es soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes así como también agentes que confieren color o fragancia, si se desea. Además, se pueden emplear potenciadores de la penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. Se pueden consultar ejemplos de potenciadores de este tipo en las Patentes de EE. UU. 3 989 816 y 4 444 762.

Las cremas se pueden formular a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas autoemulsionante y agua en la cual se combina la mezcla del principio activo, disuelto en una pequeña cantidad de un aceite, tal como aceite de almendras. Un ejemplo de una crema de este tipo es uno que incluye, en peso, aproximadamente 40 partes de agua, aproximadamente 20 partes de cera de abejas, aproximadamente 40 partes de aceite mineral y aproximadamente 1 parte de aceite de almendras. Las pomadas se pueden formular mezclando una solución del principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de almendras, con parafina blanda caliente y permitiendo que la mezcla se enfríe. Un ejemplo de una pomada de este tipo es una que incluye aproximadamente un 30% en peso de aceite de almendras y aproximadamente un 70% en peso de parafina blanda blanca.

Un portador farmacéuticamente aceptable se refiere a un portador que es compatible con los principios activos de la composición (y en algunas realizaciones, capaz de estabilizar los ingredientes activos) no es perjudicial para el sujeto que se va a tratar. Por ejemplo, se pueden utilizar agentes solubilizantes, tales como ciclodextrinas (que forman complejos específicos, más solubles con el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente) como excipientes farmacéuticos para el suministro de los principios activos. Los ejemplos de otros portadores incluyen el dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, laurilsulfato de sodio y pigmentos tales como Amarillo D&C n.º 10.

Se pueden utilizar ensayos *in vitro* adecuados para evaluar de manera preliminar la eficacia del compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente, en la inhibición de la actividad de la cinasa FGFR. El compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se pueden examinar adicionalmente para determinar su eficacia para tratar la enfermedad inflamatoria mediante ensayos *in vivo*. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se pueden administrar a un animal (por ejemplo, un modelo en ratones) que padece una enfermedad inflamatoria y se pueden evaluar sus efectos terapéuticos. En función de los resultados, también se pueden determinar un intervalo posológico y las vías de administración adecuados para los animales, tales como seres humanos.

El compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se pueden utilizar para conseguir un efecto beneficioso terapéutico o profiláctico, por ejemplo, en sujetos con cáncer. Tal como se utiliza en la presente, el término «cáncer» se refiere a un trastorno celular caracterizado por la proliferación celular descontrolada o desregulada, descenso de la diferenciación celular, capacidad inapropiada para invadir el tejido circundante y/o capacidad para establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término «cáncer» incluye, sin carácter limitante, tumores sólidos y tumores sanguíneos. El término «cáncer» engloba enfermedades de la piel, tejidos, órganos, hueso, cartilago, sangre y vasos. El término «cáncer» engloba además cánceres primarios y metastásicos.

Los ejemplos no limitantes de tumores sólidos incluyen el cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluido el cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluido el cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, incluido, por ejemplo, el carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluido, por ejemplo, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma bronquioalveolar (CBA) y adenocarcinoma del pulmón; cáncer de ovario, incluido, por ejemplo, el cáncer peritoneal primario o epitelial progresivo; cáncer de cuello uterino; cáncer gástrico; cáncer esofágico; cáncer de las vías digestivas y respiratorias altas, incluido, por ejemplo, el carcinoma de células escamosas de las vías digestivas y respiratorias altas; cáncer de piel, incluido, por ejemplo, el melanoma maligno; cáncer neuroendocrino, incluidos los tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluido, por ejemplo, el glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto; cáncer de huesos; sarcoma de tejidos blandos; y carcinoma de tiroides.

Los ejemplos no limitantes de neoplasias malignas hematológicas incluyen la leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mielógena crónica (LMC), incluida la LMC acelerada y LMC de fase blástica (LMC-FB); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crónica (LLC); enfermedad de Hodgkin (EH); linfoma no hodgkiniano (LNH), incluido el linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de linfocitos B; linfoma de linfocitos T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (SMD), incluida la anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos en anillos (ARAS), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y AREB en transformación (AREB-T); y síndromes mieloproliferativos.

En algunas realizaciones, los ejemplos del cáncer que se van a tratar incluyen, sin carácter limitante, cáncer de pulmón (tal como el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) escamoso, cáncer de pulmón microcítico (CPM)), cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de endometrio y carcinomas de vejiga.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se administran junto con otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico es

uno que se administra normalmente a pacientes con la enfermedad o afección que se está tratando. El compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se pueden administrar con el otro agente terapéutico en una forma farmacéutica unitaria o como una forma farmacéutica independiente. Cuando se administra como una forma farmacéutica independiente, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, a la vez o después de la administración del compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente se administran junto con un agente antineoplásico. Tal como se utiliza en la presente, la expresión «agente antineoplásico» se refiere a cualquier agente que se administra a un sujeto con cáncer con el objetivo de tratar el cáncer. Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos incluyen: radioterapia; inmunoterapia; agentes quimioterápicos que dañan el ADN; y agentes quimioterápicos que alteran la replicación celular.

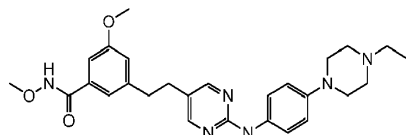
Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos que dañan el ADN incluyen los inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán, topotecán, camptotecina y análogos o metabolitos de estos, y doxorubicina); inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, etopósido, tenipósido y daunorubicina); agentes alquilantes (por ejemplo, melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina C y ciclofosfamida); intercalantes del ADN (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); intercalantes del ADN y generadores de radicales libres tales como la bleomicina; y miméticos de nucleósidos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e hidroxiurea).

Los agentes quimioterápicos que alteran la replicación celular incluyen: paclitaxel, docetaxel y análogos relacionados; vincristina, vinblastina y análogos relacionados; talidomida y análogos relacionados (por ejemplo, CC-5013 y CC-4047); inhibidores de la proteína tirosina-cinasa (por ejemplo, mesilato de imatinib y gefitinib); inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib); inhibidores de NF-kappa B, incluidos inhibidores de la cinasa I kappa B; anticuerpos que se unen a proteínas sobreexpresadas en cánceres y que de esta manera disminuyen de manera regulada la replicación celular (por ejemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab); y otros inhibidores de proteínas o enzimas de los que se sabe que experimentan un aumento regulado, están sobreexpresados o activados en cánceres, cuya inhibición disminuye de manera regulada la replicación celular.

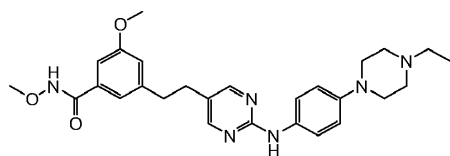
Ejemplos

Los siguientes ejemplos se pretende que sean simplemente ilustrativos. Se ha intentado garantizar la exactitud en lo que se refiere a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la atmosférica o cercana a esta. Todos los datos de MS se comprobaron mediante agilent 6120 y/o agilent 1100. Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un instrumento que funciona a 400 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones de CDCl₃ (presentados en ppm), utilizando cloroformo como el patrón de referencia (7.26 ppm) o trimetilsilano de manera interna (0.00 ppm) cuando fue apropiado. Se utilizaron otros disolventes de RMN según fue necesario. Cuando se presentan las multiplicidades de los picos, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), c (cuadruplete), a (ancho), dd (doble doblete) y dt (doble triplete). Cuando se proporcionan, las constantes de acoplamiento se presentan en Hercios (Hz). Todos los reactivos, excepto los intermedios, utilizados en esta invención están comercializados. Todos los compuestos de los nombres excepto los reactivos se generaron con Chemdraw.

Además, a efectos de conveniencia y como entenderán claramente los expertos en la técnica, no se han indicado de manera expresa todos los átomos de hidrógeno que se unen a cada átomo de carbono y/o nitrógeno. Por ejemplo, el compuesto 16 se representa con la fórmula



en el Ejemplo 3 más adelante, donde se ha omitido un átomo de hidrógeno que se une al átomo de nitrógeno entre el anillo de pirimidina y el anillo de fenilo. En consecuencia, esta fórmula representa el mismo compuesto que la fórmula

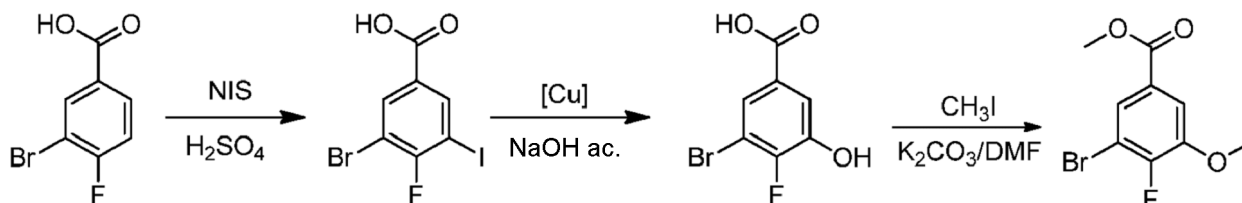


En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

	AIBN	<i>a,a'</i> -azoisobutironitrilo
	CCl ₄	perclorometano
	DCM	diclorometano
5	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	AE	acetato de etilo
	h	hora(s)
10	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	ISCO	cromatografía combiflash
	KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
	mL	mililitro(s)
	min	minuto(s)
15	MeOH	metanol
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	EP	éter de petróleo
	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloropaladio(II) diclorometano
20	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	bis(trifenilfosfina)paladio(II)dicloruro
	PPh ₃	trifenilfosfina
	PTLC	cromatografía en capa fina preparativa
	THF	tetrahidrofurano
25	TFA	ácido trifluoroacético
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno

Intermedio 1

3-Bromo-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo



30

(A) Ácido 3-bromo-4-fluoro-5-yodobenzoico

A una mezcla de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (45 g, 0.21 mol) en H₂SO₄ (96%, 150 mL) se añadió NIS (50 g, 0.22 mol) en porciones a 0 °C en 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla

se diluyó con hielo-agua y se filtró. La masa retenida en el filtro se lavó con hielo-agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (60 g, 84.7% de rendimiento). MS (m/z): 342.7, 344.7 (M-H)⁻.

(B) Ácido 3-bromo-4-fluoro-5-hidroxibenzoico

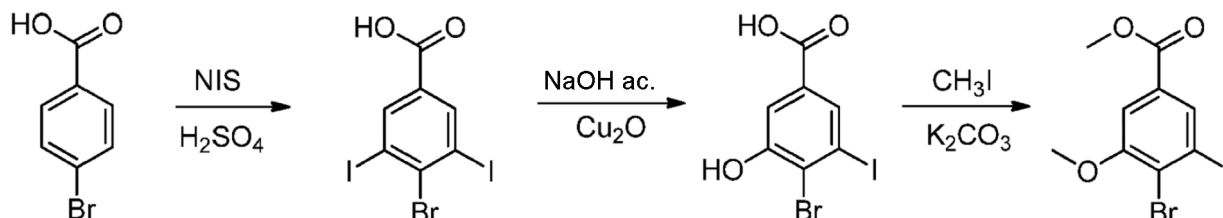
- 5 Una mezcla de ácido 3-bromo-4-fluoro-5-yodobenzoico (60 g, 0.17 mol), Cu₂O (3.0 g, 0.021 mol) y NaOH (35 g, 0.88 mol) en agua (600 mL) se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl ac. (5 N) y se extrajo con AE. La fase orgánica se separó, se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (35 g, 85.6% de rendimiento).

(C) 3-Bromo-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo

- 10 A una mezcla de ácido 3-bromo-4-fluoro-5-hidroxibenzoico (35 g, 0.15 mol) y K₂CO₃ (45 g, 0.32 mol) en DMF (150 mL) se añadió yodometano (45 g, 0.32 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con AE. La fase orgánica se separó y se concentró y a continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/AE) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15 g, 38.3% de rendimiento). MS (m/z): 263.2, 265.2 (M+H)⁺.
- 15 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos del intermedio 1 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
2		199.1
3		215.0
4		245.0/247.0
5		259.0/261.0
6		262.8/264.8

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
7		278.9/280.9
8		297.0/299.0

Intermedio 9**4-Bromo-3-yodo-5-metoxibenzoato de metilo****(A) Ácido 4-bromo-3,5-diyodobenzoico**

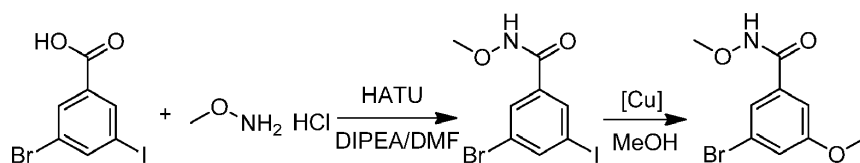
5 A una mezcla de ácido 4-bromobenzoico (2.7 g, 13 mmol) en H₂SO₄ (96%, 50 mL) se añadió NIS (7.5 g, 33 mmol) en porciones a 0 °C en 15 min y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con hielo-agua y después una solución acuosa de Na₂SO₃. A continuación, se filtró la mezcla. La masa retenida en el filtro se lavó con hielo-agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa claro (5.8 g, 95.4% de rendimiento). MS (m/z): 450.5, 452.5 (M-H)⁻.

10 (B) Ácido 4-bromo-3-hidroxi-5-yodobenzoico

Una mezcla de ácido 4-bromo-3,5-diyodobenzoico (3.0 g, 6.6 mmol), Cu₂O (0.10 g, 0.70 mmol) y NaOH (1.4 g, 35 mmol) en agua (30 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl ac. (10 N) y después se filtró. La masa retenida en el filtro se lavó con hielo-agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1.8 g, 79.2% de rendimiento). MS (m/z): 340.6, 342.6 (M-H)⁻.

(C) 4-Bromo-3-yodo-5-metoxibenzoato de metilo

15 A una mezcla de ácido 4-bromo-3-hidroxi-5-yodobenzoico (1.8 g, 5.3 mmol) y K₂CO₃ (1.8 g, 13 mmol) en DMF (30 mL) se añadió yodometano (1.7 g, 12 mmol) a temperatura ambiente y a continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó a continuación con agua y se extrajo con AE. La fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (1.9 g, 97.6% de rendimiento). MS (m/z): 370.7, 372.7 (M+H)⁺.

Intermedio 10**3-Bromo-N,5-dimetoxibenzamida****(A) 3-Bromo-5-yodo-N-metoxibenzamida**

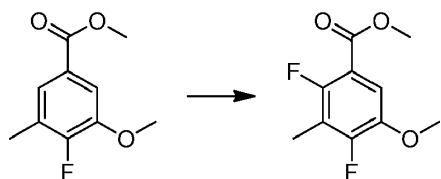
5 A una solución de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (5.0 g, 15 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (1.3 g, 16 mmol) en DCM (70 mL) se añadieron HATU (7.0 g, 18 mmol) y DIPEA (4.0 g, 31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4.2 g, 77.1% de rendimiento). MS (m/z): 356.2, 358.2 (M+H)⁺.

(B) 3-Bromo-N,5-dimetoxibenzamida

10 Se calentó una mezcla de 3-bromo-5-yodo-N-metoxibenzamida (3.6 g, 10 mmol), CuI (0.20 g, 1.1 mmol), 1, 10-fenantrolina (0.38 g, 2.1 mmol) y Cs₂CO₃ (4.6 g, 14 mmol) en MeOH (20 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h con microondas. A continuación, se filtró la mezcla y la masa retenida en el filtro se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/AE) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color café (1.1 g, 41.8% de rendimiento). MS (m/z): 262.0, 260.0 (M+H)⁺.

Intermedio 11

2,4-Difluoro-5-metoxi-3-metilbenzoato de metilo

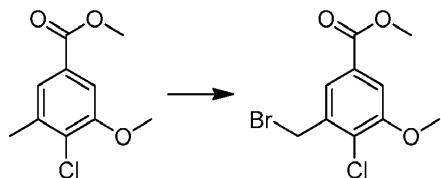


15 **(A) 2,4-Difluoro-5-metoxi-3-metilbenzoato de metilo**

20 A una solución de 4-fluoro-3-metoxi-5-metilbenzoato de metilo (5.0 g, 25.23 mmol) y tetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dio (9.8 g, 27.66 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se añadió ácido acético (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluida con AE en EP 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.50 g, 27.5% de rendimiento). MS (m/z): 217.0 (M+H)⁺.

Intermedio 12

3-(Bromometil)-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo



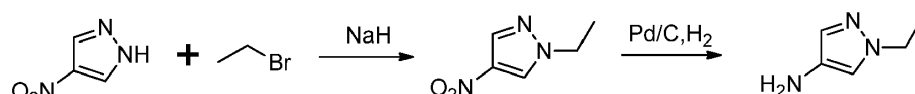
25 **(A) 3-(Bromometil)-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo**

30 A una solución de 4-cloro-3-metoxi-5-metilbenzoato de metilo (2.00 g, 9.32 mmol) en CCl₄ (40 mL) se añadieron NBS (1.99 g, 11.18 mmol) y AIBN (153 mg, 0.93 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 70 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se suspendió en EP (5 mL) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la filtración, la masa retenida en el filtro se lavó con EP (2*2 mL), se secó a presión reducida a 60 °C durante 1 h para obtener un sólido amarillo (2.66 g, 97.3% de rendimiento). MS (m/z): 293.0/295.0 (M+H)⁺.

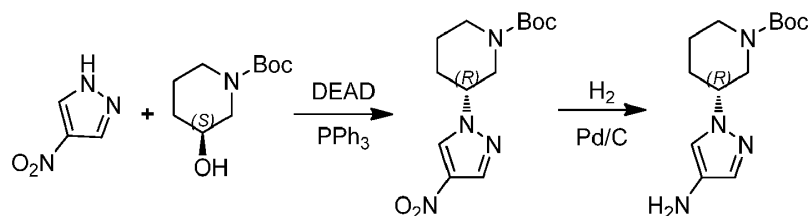
Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos del intermedio 12 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
13		277.0/279.0

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
14		295.3/297.3

Intermedio 15**1-Etil-1H-pirazol-4-amina****(A) 1-Etil-1H-pirazol-4-amina**

- 5 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (500 mg, 4.42 mmol) en THF anhidro (20 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 353 mg, 8.84 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. A continuación, se añadió 1-bromoetano (723 mg, 6.64 mmol) en THF anhidro (2 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la reacción se desactivó con H₂O (20 mL) y los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. La fase acuosa resultante se extrajo con AE (2*30 mL). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (30 mL) y a continuación se añadió Pd/C (10%, 100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. El catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (260 mg, 52.9% de rendimiento, 2 pasos). MS (m/z): 112.1 (M+H)⁺.

15 Intermedio 16**(R)-3-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de tert-butilo****(A) (R)-3-(4-Nitro-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de tert-butilo**

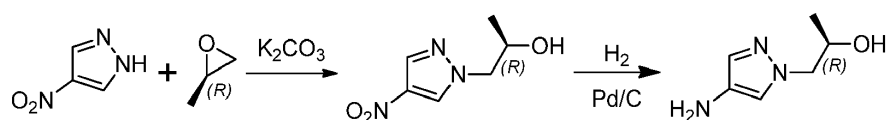
- 20 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1, 2.0 g, 17.7 mmol), (S)-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de tert-butilo (4.2 g, 21.2 mmol) y PPh₃ (6.9 g, 26.6 mmol) en THF (35 mL) se añadió DEAD (4.6 g, 26.6 mmol) gota a gota enfriando con un baño de hielo-agua. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h más. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluida con AE en EP 0-60%) para obtener un aceite amarillo (2.5 g, 47.7% de rendimiento). MS (m/z): 197.0 (M+H-100)⁺.

(B) (R)-3-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de tert-butilo

- 25 Una mezcla de (R)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de tert-butilo (1.0 g, 3.37 mmol) y Pd/C (5%, 200 mg) en MeOH (20 mL) se agitó en 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener un aceite marrón (920 mg, rendimiento cuantitativo). MS (m/z): 267.0 (M+H)⁺.

- 30 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos del intermedio 16 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
17		140.0
18		154.0
19		154.1
20		168.0
21		182.9(M+H-56) ⁺
22		153.0(M+H-100) ⁺
23		153.1(M+H-100) ⁺
24		167.0(M+H-100) ⁺
25		267.1

Intermedio 26**(R)-1-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol****(A) (R)-1-(4-Nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol**

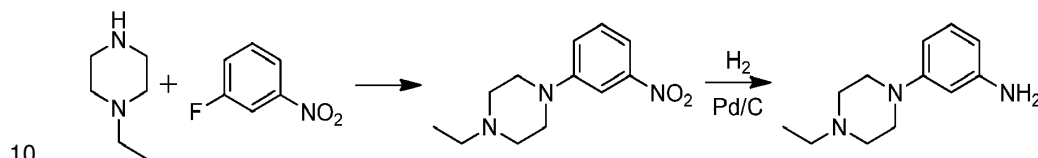
- 5 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (500 mg, 4.42 mmol) en DMF (5 mL) se añadió (R)-2-metiloxirano (282 mg, 4.86 mmol) y K₂CO₃ (1.2 g, 8.84 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O (30 mL) y AE (30 mL). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante ISCO (EP/AE) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (360 g, 47.6% de rendimiento). MS (m/z): 171.9 (M+H)⁺

(B) (R)-1-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

5 A una solución de (R)-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (140 mg, 0.82 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (10%, 50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (115 mg, 0.82 mmol, rendimiento cuantitativo). MS (m/z): 142.1 (M+H)⁺.

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con los procedimientos del intermedio **26** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
27		142.0

Intermedio 28**3-(4-Etilpiperazin-1-il)anilina****(A) 1-Etil-4-(3-nitrofenil)piperazina**

15 Una mezcla de 1-etilpiperazina (3.23 g, 0.0283 mol) y 1-fluoro-3-nitrobenzene (2.0 g, 0.0142 mol) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla resultante se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con AE (2*50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (eluida con AE en EP 0-70%) para obtener un sólido amarillo (1.80 g, 54.0% de rendimiento). MS (m/z): 236.1 (M+H)⁺.

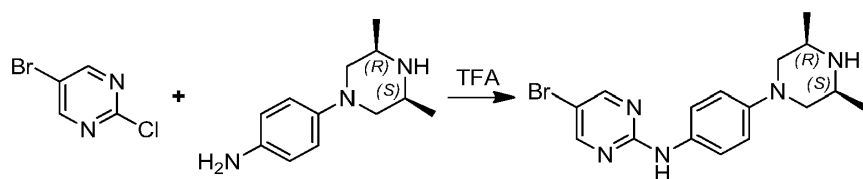
(B) 3-(4-Etilpiperazin-1-il)anilina

20 Una mezcla de 1-etil-4-(3-nitrofenil)piperazina (1.8 g, 0.00765 mol) y Ni-Raney (1.0 g) en MeOH (20 mL) se agitó en 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener una suspensión espesa gris (1.5 g, 95.5% de rendimiento). MS (m/z): 206.2 (M+H)⁺.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos del intermedio **28** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
29		178.1
30		206.1

Intermedio 31**5-Bromo-N-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina**



(A) 5-Bromo-N-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

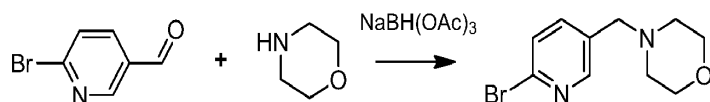
5 Una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (392 mg, 2.03 mmol), 4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)anilina (416 mg, 1.968 mmol) y TFA (0.5 mL, 6.09 mmol) en propan-2-ol (5 mL) se agitó a 150 °C durante 80 min con microondas. La mezcla resultante se concentró, se basificó con amoníaco-agua y se purificó mediante ISCO (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (550 mg, 74.9% de rendimiento). MS (m/z): 362.0(M+H)⁺.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos del intermedio **31** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
32		206.1
33		267.9/269.9
34		361.1/363.1
35		362.1/364.1
36		362.1/364.1

Intermedio 37

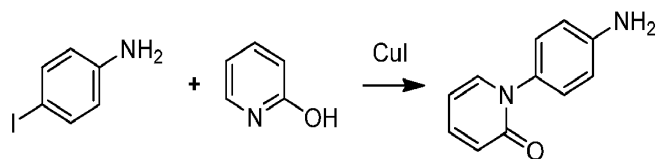
10 **4-((6-Bromopiridin-3-il)metil)morfolina**



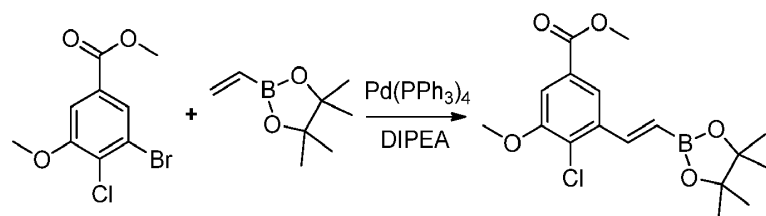
(A) 4-((6-Bromopiridin-3-il)metil)morfolina

15 A una solución de 6-bromonicotinaldehído (1.0 g, 5.4 mmol) y morfolina (0.50 g, 5.7 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.8 g, 8.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.80 g, 57.9% de rendimiento). MS (m/z): 256.9/258.9 (M+H)⁺.

Intermedio 38

1-(4-Aminofenil)piridin-2(1H)-ona**(A) 1-(4-Aminofenil)piridin-2(1H)-ona**

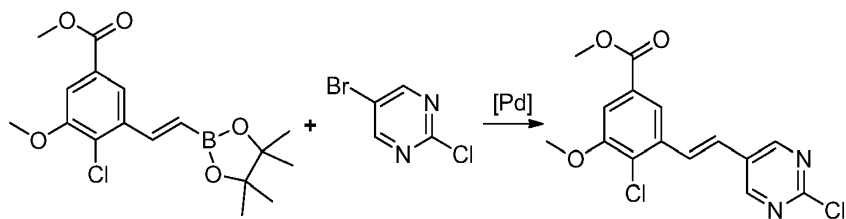
- 5 Una mezcla de piridin-2-ol (2.00 g, 21.0 mmol), 4-yodoanilina (4.61 g, 21.0 mmol), 8-quinolinol (0.61 g, 4.2 mmol), CuI (0.80 g, 4.2 mmol) y Cs₂CO₃ (10.26 g, 31.5 mmol) en DMSO (50 mL) se agitó a 120 °C durante toda la noche. Después de la filtración, el filtrado se repartió entre AE y agua y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde (1.56 g, 39.8% de rendimiento). MS (m/z): 186.9 (M+H)⁺.

10 Intermedio 39**(E)-4-Cloro-3-metoxi-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzoato de metilo****(A) (E)-4-Cloro-3-metoxi-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzoato de metilo**

- 15 Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (24 g, 86 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (26.5 g, 172 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6 g, 5.16 mmol) y DIPEA (27.7 g, 215 mmol) en anisól (450 mL) se agitó a 140 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluida con EP/AE = 10:1). Después de la purificación, el producto crudo se lavó de nuevo con EP para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (14.5 g, 47.9% de rendimiento). MS (m/z): 353.1 (M+H)⁺.
- 20 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos del intermedio **39** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
40		319.2
41		333.2

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
42		334.5
43		337.0
44		337.4
45		347.2
46		342.1
47		436.3

Intermedio 48**(E)-4-Cloro-3-(2-(2-cloropirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo****(A) (E)-4-Cloro-3-(2-(2-cloropirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo**

5 Una mezcla de (*E*)-4-cloro-3-metoxi-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzoato de metilo (8.0 g, 23 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (5.5 g, 28 mmol), K₂CO₃ (7.8 g, 56 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.80 g, 1.1 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (20 mL) se calentó a 80 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre agua (400 mL) y DCM (300 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2*150 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. A continuación, el residuo se dispersó en etanol (50 mL) y se filtró. La masa retenida en el filtro se lavó con etanol (3*20 mL) y a continuación se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (5.5 g, 71.5% de rendimiento). MS (m/z): 338.9 (M+H)⁺.

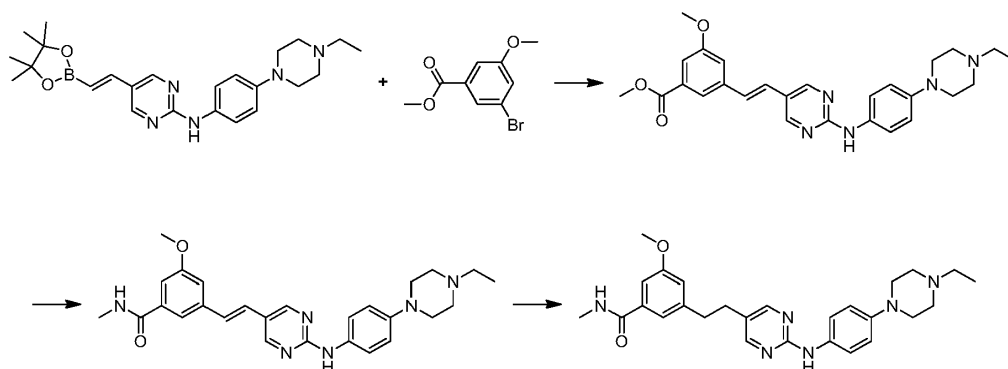
Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos del intermedio **48** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Intermedio	Estructura	MS (m/z) (M+H) ⁺
49		304.0
50		305.0
51		323.0
52		348.0/350.0
53		365.8/367.8

10 Ejemplo 1: Síntesis de los Compuestos 1-8

Compuesto 1

3-(2-(2-((4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-N-metilbenzamida



(A) (E)-3-(2-(2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de (E)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)pirimidin-2-amina (170 mg, 0.39 mmol), 3-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (96 mg, 0.39 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (16 mg, 0.020 mmol) y Na₂CO₃ (103 mg, 0.975 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se agitó a 120 °C durante 30 min con microondas. La mezcla resultante se repartió entre HCl 2 N (20 mL) y AE (30 mL). A continuación, la fase acuosa se basificó con NaOH 2 N hasta pH = 8 y se extrajo con AE (2*30 mL). Los extractos combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (100 mg, 54.1% de rendimiento). MS (m/z): 474.0 (M+H)⁺.

(B) (E)-3-(2-(2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-N-metilbenzamida

Una mezcla de (E)-3-(2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo (100 mg, 0.211 mmol) y metilamina (5 mL, solución al 35% en etanol) se agitó a 120 °C durante 50 min con microondas. La mezcla resultante se repartió entre agua (20 mL) y AE (20 mL). La fase acuosa se extrajo con AE (2*20 mL). La fase orgánica combinada se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (60 mg, 60.1% de rendimiento). MS (m/z): 472.9(M+H)⁺.

(C) 3-(2-(2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-N-metilbenzamida

A una mezcla de (E)-3-(2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-N-metilbenzamida (60 mg, 0.127 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (10%, 20 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla resultante se filtró a través de celite, el filtrado se concentró, se purificó mediante PTLC (DCM/MeOH=15:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (19 mg, 31.5% de rendimiento). MS (m/z): 474.9(M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 4H), 2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 4H), 2.49 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

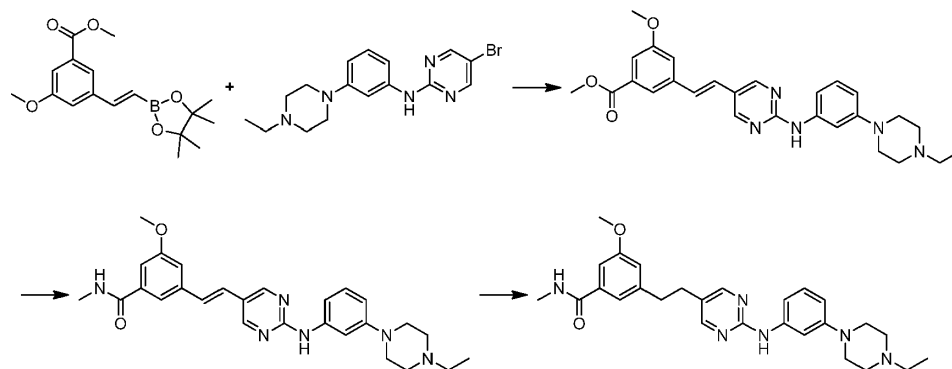
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 1 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
2		431.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.18 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.52 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
3		457.1/459.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.17 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
4		485.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06 (s, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.91 - 6.89 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 3.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.07 (c, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 5H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
5		501.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 6H), 2.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 272 - 2.61 (m, 4H), 2.51 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
6		503.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.00 (s, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 3H), 4.42 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.08 - 3.06 (m, 4H), 2.96 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 4H), 2.59 - 2.56 (m, 4H), 2.42 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
7		511.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 2H), 7.85 - 7.83 (m, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.91 - 6.89 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 6H), 2.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.64 (m, 4H), 2.50 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.81 - 0.78 (m, 2H), 0.65 - 0.63 (m, 2H).
8		525.3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.31 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H).

Ejemplo 2: Síntesis de los Compuestos 9-13

Compuesto 9

3-(2-(2-((3-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-*N*-metilbenzamida

5 (A) (E)-3-(2-(2-((3-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-*N*-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (113 mg, 0.31 mmol), (*E*)-3-metoxi-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzoato de metilo (100 mg, 0.31 mmol), K₂CO₃ (87 mg, 0.63 mmol), Pd(dffp)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (20 mg, 0.022 mmol) y agua (1 mL) en dioxano (5 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h con microondas. La mezcla resultante se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se lavó

con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en DCM 0 - 10%) para obtener un sólido amarillo (70 mg, 47.4% de rendimiento). MS (m/z): 462.2 (M+H)⁺.

(B) (E)-3-(2-(2-((3-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-N-metilbenzamida

- 5 Una mezcla de (E)-3-(2-(2-((3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo (70 mg, 0.15 mmol) en metilamina (5 mL, solución al 35% en etanol) se calentó a 120 °C durante 30 min con microondas. La mezcla resultante se enfrió y se concentró al vacío para obtener un sólido amarillo (70 mg, rendimiento cuantitativo). MS (m/z): 473.2 (M+H)⁺.

(C) 3-(2-(2-((3-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-N-metilbenzamida

- 10 Una mezcla de (E)-3-(2-(2-((3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-N-metilbenzamida (70 mg, 0.15 mmol) y Pd/C (5%, 25 mg) en MeOH (15 mL) se agitó en 1 atm de H₂ a 40 °C durante 12 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante PTLC (DCM/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.0 mg, 32.8% de rendimiento). MS (m/z): 475.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz) 3.83 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

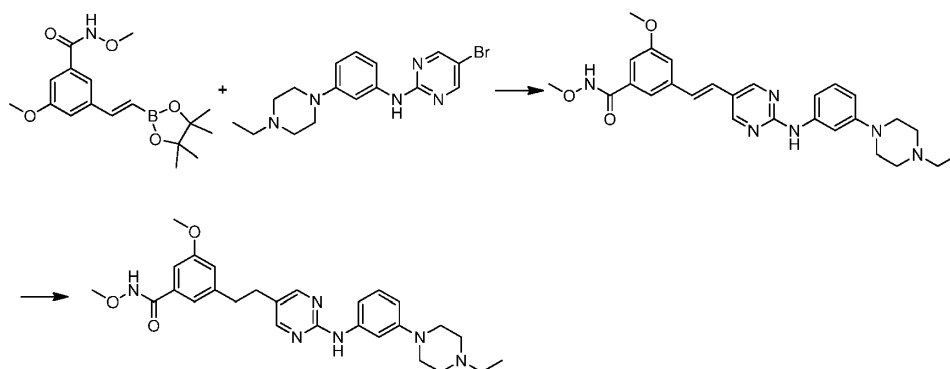
- 15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 9 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
10		425.0	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.41 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 2H).
11		465.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.03 - 2.96 (m, 4H), 2.88 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 5H).
12		475.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.27 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
13		483.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (c, J = 7.2 Hz, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

Ejemplo 3: Síntesis de los Compuestos 14-17

Compuesto 14

3-(2-(2-((3-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-N,5-dimetoxibenzamida



(A) (E)-3-(2-(2-((3-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)-N,5-dimetoxibenzamida

5 Una mezcla de (*E*)-*N*,3-dimetoxi-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzamida (0.10 g, 0.30 mmol), 5-bromo-*N*-(3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (0.11 g, 0.30 mmol), Na₂CO₃ (0.07 g, 0.66 mmol) y Pd(dffp)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (0.025 g, 0.034 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se calentó a 100 °C durante 30 min con microondas. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.036 g, 24.6% de rendimiento). MS (m/z): 489.7 (M+H)⁺.

(B) 3-(2-(2-((3-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-N,5-dimetoxibenzamida

10 A una solución de (*E*)-3-(2-(2-((3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)-*N*,5-dimetoxibenzamida (0.036 g, 0.078 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pd/C (10%, 0.04 g) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 40 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante PTLC (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.020 mg, 55.3% de rendimiento). MS (m/z): 491.7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.23 - 3.17 (m, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.49 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

15

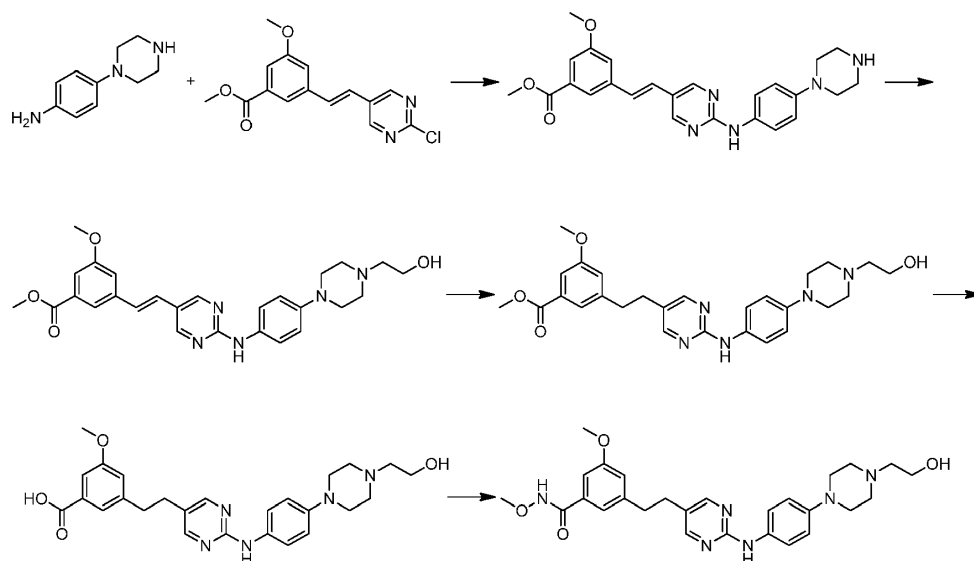
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **14** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
15		489.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (s, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.18 - 3.17 (m, 4H), 2.67 - 2.64 (m, 4H), 2.50 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
16		491.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.13 - 7.12 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 4H), 3.12 (c, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 2.90 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
17		491.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 4H), 2.25 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 18

20 **Compuesto 18**

3-(2-(2-((4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-N,5-dimetoxibenzamida



(A) (E)-3-Metoxi-5-(2-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(piperazin-1-il)anilina (348 mg, 1.968 mmol), (E)-3-(2-(2-cloropirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo (600 mg, 1.968 mmol) y TFA (672 mg, 5.904 mmol) en propan-2-ol (30 mL) se agitó a 150 °C durante 40 min con microondas. La mezcla resultante se concentró, se basificó con amoniaco-agua y se purificó mediante ISCO (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (320 mg, 36.6% de rendimiento). MS (m/z): 446.3(M+H)⁺.

(B) (E)-3-(2-(2-(4-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de (E)-3-metoxi-5-(2-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)benzoato de metilo (260 mg, 0.584 mmol), 2-bromoetanol (146 mg, 1.167 mmol) y K₂CO₃ (242 mg, 1.752 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 65 °C durante toda la noche. La mezcla resultante se repartió entre agua (30 mL) y AE (30 mL). La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (200 mg, 70.0% de rendimiento). MS (m/z): 490.2 (M+H)⁺.

(C) 3-(2-(2-(4-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxibenzoato de metilo

A una mezcla de (E)-3-(2-(2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo (200 mg, 0.409 mmol) en MeOH (8 mL) y THF (2 mL) se añadió Pd/C (10%, 100mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y 50 °C durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (85 mg, 42.3% de rendimiento). MS (m/z): 492.2(M+H)⁺.

(D) Ácido 3-(2-(2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxibenzoico

Una mezcla de 3-(2-(2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxibenzoato de metilo (85 mg, 0.173 mmol) y una solución al 30% de hidróxido de sodio (0.8 mL, 6.00 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla resultante se concentró, se ajustó a pH = 7 con HCl 2 N, se concentró y se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (70 mg, 84.8% de rendimiento). MS (m/z): 478.2(M+H)⁺.

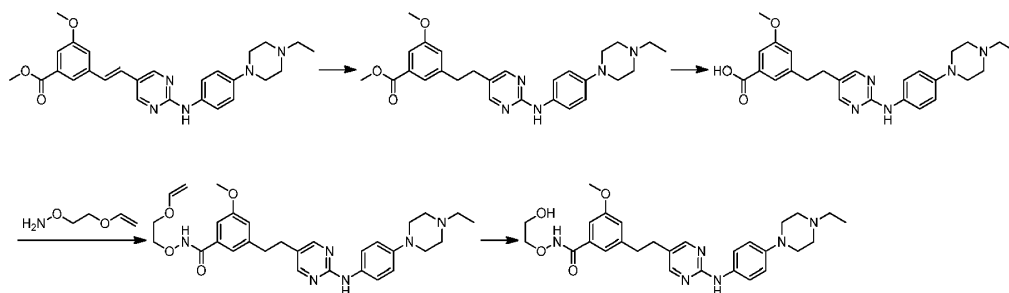
(E) 3-(2-(2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-N,5-dimetoxibenzamida

Una mezcla de ácido 3-(2-(2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxibenzoico (70 mg, 0.173 mmol), O-metilhidroxilamina (18 mg, 0.220 mmol), HATU (168 mg, 0.441 mmol) y DIPEA (57 mg, 0.441 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla resultante se concentró, se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (60 mg, 80.8% de rendimiento). MS (m/z): 507.2(M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.12 - 7.11 (m, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 3.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 19

35 Compuesto 19

3-(2-(2-((4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-N-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzamida



(A) 3-(2-(2-((4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxibenzoato de metilo

5 A una solución de (*E*)-3-(2-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo (0.91 g, 1.9 mmol) en THF (30 mL) se añadió Pd/C (10%, 0.5 g) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h en hidrógeno (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.68 mg, 74.4% de rendimiento). MS (m/z): 476.3 (M+H)⁺.

(B) Ácido 3-(2-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxibenzoico

10 A una solución de 3-(2-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxibenzoato de metilo (0.68 g, 1.4 mmol) en THF (20 mL) se añadió una solución acuosa de LiOH (0.20 g de LiOH en 5 mL de H₂O). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h y a continuación se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.503 g, 76.2% de rendimiento). MS (m/z): 462.2 (M+H)⁺.

(C) 3-(2-(2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-*N*-(2-(viniloxi)etoxi)benzamida

15 Una mezcla de ácido 3-(2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxibenzoico (100 mg, 0.210 mmol), *O*-(2-(viniloxi)etil)hidroxilamina (32 mg, 0.315 mmol), HATU (240 mg, 0.630 mmol) y DIPEA (81 mg, 0.630 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se repartió entre agua (30 mL) y AE (30 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (70 mg, 59.1% de rendimiento). MS (m/z): 547.3(M+H)⁺.

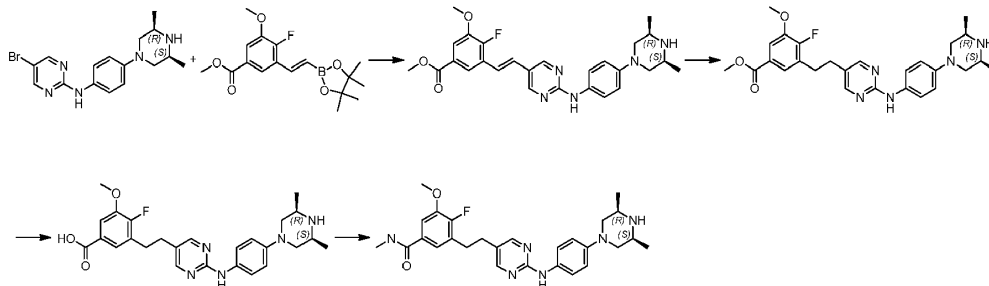
(D) 3-(2-(2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-*N*-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzamida

20 A una mezcla de 3-(2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-*N*-(2-(viniloxi)etoxi)benzamida (70 mg, 0.128 mmol) en MeOH (4 mL) se añadió HCl 2 N (1 mL, 2.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró, se basificó con amoniaco-agua, se concentró y se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (35 mg, 52.5% de rendimiento). MS (m/z): 521.2(M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 4H), 3.25 - 3.22 (m, 4H), 3.10 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 6: Síntesis de los Compuestos 20-59

Compuesto 20

30 **3-(2-(2-((4-(4-*(3R,5S)*-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida**



(A) 3-((*E*)-2-(2-(4-((3*R*,5*S*)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo

35 Una mezcla de (*E*)-4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)benzoato de metilo (278 mg, 0.828 mmol), 5-bromo-*N*-(4-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (300 mg, 0.828 mmol), Pd(dffp)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (34 mg, 0.041 mmol) y Na₂CO₃ (220 mg, 2.07 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se agitó

a 110 °C durante 25 min con microondas. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (170 mg, 41.8% de rendimiento). MS (m/z): 492.2 (M+H)⁺.

5 **(B) 3-(2-(2-(4-((3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo**

A una mezcla de 3-((E)-2-(2-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (170 mg, 0.346 mmol) en MeOH (10 mL) y THF (4 mL) se añadió Pd/C (10%, 50 mg). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (150 mg, 87.9% de rendimiento). MS (m/z): 494.2(M+H)⁺.

15 **(B) Ácido 3-(2-(2-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoico**

Una mezcla de 3-(2-(2-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (150 mg, 0.304 mmol) y una solución al 30% de hidróxido de sodio (1 mL, 7.50 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se ajustó a pH = 7 con HCl 2 N, se concentró y se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (60 mg, 41.2% de rendimiento). MS (m/z): 480.2(M+H)⁺.

20 **(D) 3-(2-(2-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida**

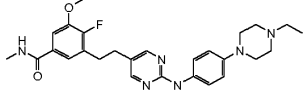
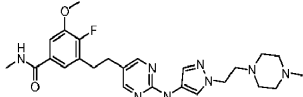
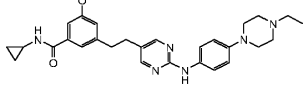
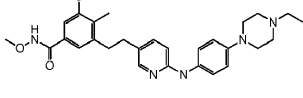
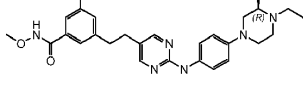
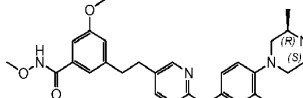
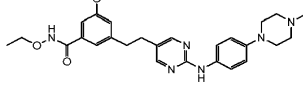
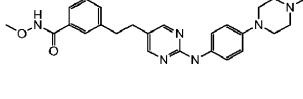
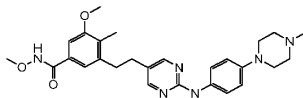
Una mezcla de ácido 3-(2-(2-(4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoico (40 mg, 0.083 mmol), clorhidrato de metilamina (8.4 mg, 0.125 mmol), HATU (95 mg, 0.250 mmol) y DIPEA (32 mg, 0.250 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) y a continuación PTLC (DCM/MeOH = 15:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (29 mg, 70.6% de rendimiento). MS (m/z): 493.2(M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.15 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **20** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
21		379.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 2H), 7.58 (dd, J = 8.6 Hz, 1.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 2.2 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.87 - 2.82 (m, 4H).
22		383.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 9H), 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
23		383.5	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
24		385.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
25		396.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).
26		398.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.12 (c, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
27		399.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 4.02 (c, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
28		401.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H).
29		411.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H).
30		425.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H).
31		429.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).
32		429.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).
33		436.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
34		447.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H).
35		453.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 - 2.77 (m, 2H).
36		464.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.82 - 3.79 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.07 - 3.03 (m, 4H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H).
37		466.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.88 - 3.85 (m, 4H), 3.17 - 3.15 (m, 4H), 2.98 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H).
38		489.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 4H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
39		491.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).
40		491.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).
41		492.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 - 6.89 (m, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 - 3.24 (m, 4H), 3.17 (c, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
42		492.5	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 2.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 4H).

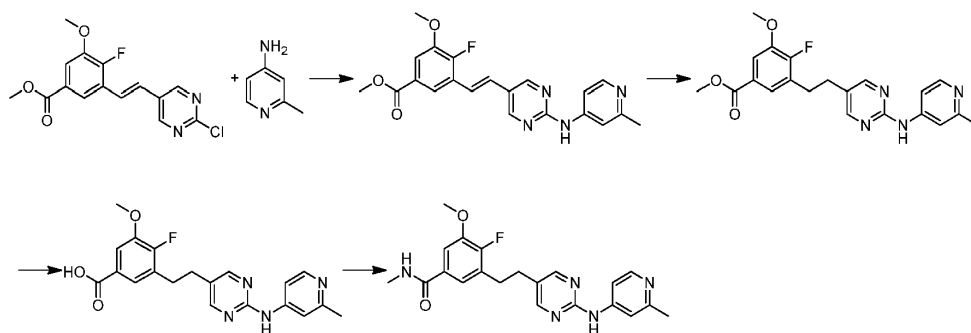
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
43		493.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 4H), 2.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
44		497.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 4H), 2.62 - 2.35 (m, 8H), 2.25 (s, 3H).
45		501.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.37 - 3.31 (m, 4H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 3.08 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 0.86 - 0.71 (m, 2H), 0.69 - 0.54 (m, 2H).
46		504.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.20 - 3.08 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.13 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
47		505.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 4H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
48		505.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 4H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 5H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
49		505.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.98 (c, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 4H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
50		505.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.00 (c, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 - 3.29 (m, 6H), 3.25 - 3.08 (m, 3H), 3.00 - 2.73 (m, 5H), 1.36 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.32 (m, 3H).
51		505.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.24 - 3.08 (m, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.13 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
52		507.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 3H), 2.67 - 2.38 (m, 4H), 1.15 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 1.10 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
53		509.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.28 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
54		509.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
55		509.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 2H), 7.58 - 7.20 (m, 4H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
56		519.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 4H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 4H), 2.47 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.64 - 0.57 (m, 2H).
57		519.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.05 - 6.73 (m, 3H), 4.26 - 4.08 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23 - 3.04 (m, 4H), 2.95 - 2.75 (m, 4H), 2.74 - 2.57 (m, 4H), 2.57 - 2.42 (m, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 6H), 1.13 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 3H).
58		523.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.81 - 7.71 (m, 4H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H).
59		525.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 7: Síntesis de los Compuestos 60-76

Compuesto 60

4-Fluoro-3-metoxi-*N*-metil-5-(2-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida



(A) (E)-4-Fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-(2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)vinil)benzoato de metilo

5 A una solución de (E)-3-(2-(2-cloropirimidin-5-il)vinil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (232 mg, 0.72 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se añadieron 2-metilpiridin-4-amina (93 mg, 0.86 mmol), acetato de paladio(II) (16 mg, 0.072 mmol), Xantphos (83 mg, 0.14 mmol) y Cs₂CO₃ (703 mg, 2.16 mmol). A continuación, la mezcla se agitó con microondas a 150 °C durante 20 min. A continuación, la mezcla se concentró y se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en DCM 0%~15%) directamente para obtener un sólido amarillo (143 mg, 50.4% de rendimiento). MS (m/z): 395.1 (M+H)⁺.

(B) 4-Fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-(2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoato de metilo

10 A una solución de (E)-4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-(2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)vinil)benzoato de metilo (143 mg, 0.36 mmol) en un disolvente mixto de MeOH/THF (10 mL/10mL) se añadió Pd/C (10%, 50 mg). A continuación, la mezcla se purgó con hidrógeno y se agitó durante toda la noche a 35 °C en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo (119 mg, 82.8% de rendimiento) se utilizó directamente en el siguiente paso sin una purificación adicional. MS (m/z): 397.1 (M+H)⁺.

(C) Ácido 4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-(2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoico

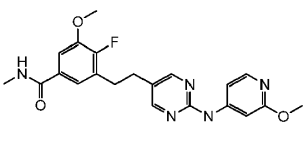
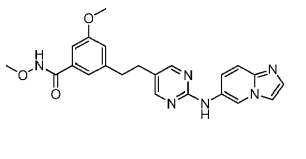
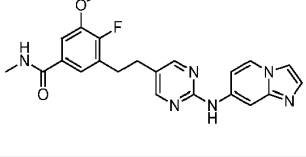
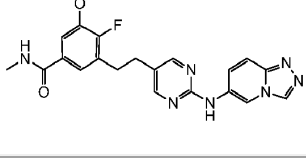
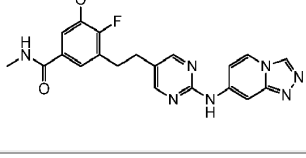
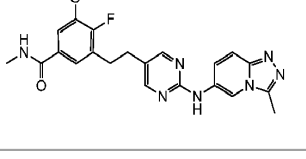
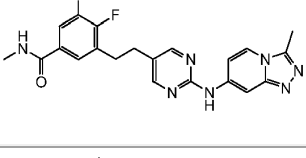
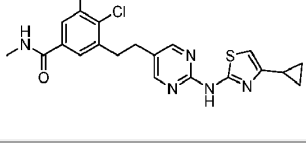
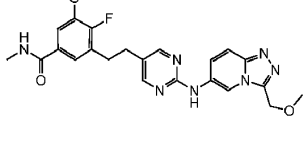
15 A una solución de 4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-(2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoato de metilo (119 mg, 0.30 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió NaOH acuoso (2 N, 4 mL, 8 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0%~100%) para obtener un sólido amarillo (110 mg, 95.8% de rendimiento). MS (m/z): 383.1 (M+H)⁺.

(D) 4-Fluoro-3-metoxi-N-metil-5-(2-(2-(2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

20 A una solución de ácido 4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-(2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoico (55 mg, 0.14mmol) en DMF (5 mL) se añadieron clorhidrato de metanamina (19 mg, 0.29 mmol), HATU (164 mg, 0.43 mmol) y DIPEA (74 mg, 0.58 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se purificó con ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (17.5 mg, 30.8% de rendimiento). MS (m/z): 396.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 2H), 8.13 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.8 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 5H), 2.45 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **60** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
61		383.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.51 (s, 1H), 9.05 - 8.90 (m, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H).
62		411.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (dd, J = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 5.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.8 Hz, 5.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

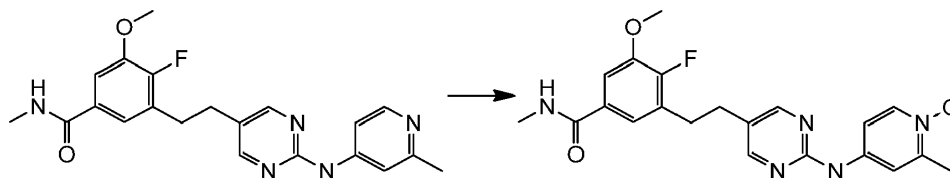
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
63		412.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.28 (s, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 5H).
64		419.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 4H).
65		421.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 - 8.62 (m, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.94 - 7.80 (m, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H).
66		422	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.72 (dd, <i>J</i> = 1.9 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.5 Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 5H).
67		422.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.30 - 8.28 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 5H).
68		436.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.59 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 0.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.5 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 5H), 2.49 (s, 3H).
69		436.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 - 8.34 (m, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.90 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 5H), 2.59 (s, 3H).
70		444.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.39 (s a, 1H), 8.45 (s a, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.03 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 0.86 - 0.73 (m, 4H).
71		466.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.68 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.97 - 2.93 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.87 - 2.82 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
72		466.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 7.5 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H).
73		490.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 4H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 4H), 2.50 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
74		491.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.86 - 7.68 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.76 - 6.59 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 4H), 3.38 - 3.29 (m, 4H), 3.20 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 4H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
75		492.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.28 (s, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.50 - 3.46 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.61 - 2.57 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
76		509.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (dt, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.22 - 3.17 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H), 2.84 (m, 4H), 2.62 - 2.58 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H), 2.47 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 77

Compuesto 77

1-Óxido de 4-((5-(2-fluoro-3-metoxi-5-(metilcarbamoil)fenetil)pirimidin-2-il)amino)-2 -metilpiridina

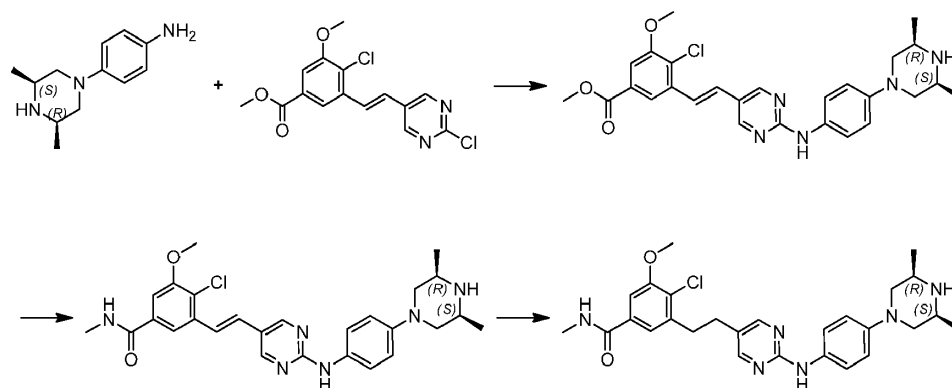


5 (A) 1-Óxido de 4-((5-(2-fluoro-3-metoxi-5-(metilcarbamoil)fenetil)pirimidin-2-il)amino)-2 -metilpiridina

A una solución de 4-fluoro-3-metoxi-*N*-metil-5-(2-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida (18 mg, 0.046 mmol) en DCM (6 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (8 mg, 0.046 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10%. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante PTLC (DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6.7 mg, 35.8% de rendimiento). MS (m/z): 412.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.3 Hz, 3.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 5H), 2.49 (s, 3H).

Ejemplo 9: Síntesis de los Compuestos 78-103

15 Compuesto 78

4-Cloro-3-(2-(2-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-N-metilbenzamida**(A) 4-Cloro-3-((E)-2-(2-(4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il) fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo**

5 Una mezcla de (*E*)-4-cloro-3-(2-(2-cloropirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo (150 mg, 0.442 mmol), 4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)anilina (109 mg, 0.531 mmol) y TFA (0.1 mL, 1.326 mmol) en propan-2-ol (5 mL) se agitó a 150 °C durante 1 h con microondas. La mezcla resultante se concentró, se basificó con amoníaco-agua y se purificó mediante ISCO (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (130 mg, 57.9% de rendimiento). MS (*m/z*): 508.2(*M+H*)⁺.

10 (B) 4-Cloro-3-((E)-2-(2-(4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-N-metilbenzamida

Una mezcla de 4-cloro-3-((*E*)-2-(2-(4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxibenzoato de metilo (250 mg, 0.492 mmol) y metilamina (6 mL, solución al 35% en etanol) se agitó a 145 °C durante 22 min con microondas. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante ISCO (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (145 mg, 58.1% de rendimiento). MS (*m/z*): 506.9(*M+H*)⁺.

15 (C) 4-Cloro-3-(2-(2-(4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-N-metilbenzamida

Una mezcla de 4-cloro-3-((*E*)-2-(2-(4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-*N*-metilbenzamida (120 mg, 0.237 mmol), 4-metilbencenosulfonohidrazida (528 mg, 2.84 mmol) y acetato de sodio (233 mg, 2.84 mmol) en THF (6mL) y agua (6mL) se agitó durante toda la noche a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró. El residuo se repartió entre HCl 2 N (15 mL) y AE (15 mL). La fase acuosa se ajustó a continuación hasta pH = 8 con NaOH al 30% y se extrajo con DCM (2*15 mL). Los extractos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (50 mg, 41.5% de rendimiento). MS (*m/z*): 509.0(*M+H*)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 78 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (<i>m/z</i>) (<i>M+H</i>) ⁺	¹ H RMN
79		401.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.86 - 2.80 (m, 2H).

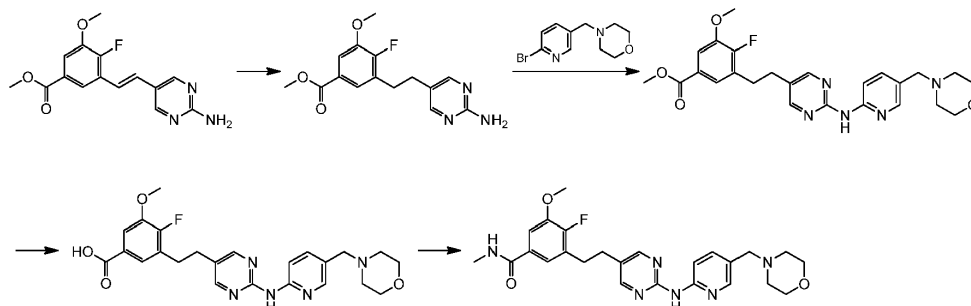
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
80		411.8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (s, 1H), 8.45 (a, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.78 - 2.73 (m, 2H).
81		412.8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (a, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.78 - 2.73 (m, 2H).
82		414.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (c, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
83		431.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H).
84		433.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.10 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
85		436.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 59.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H).
86		441.0	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.97 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.40 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 2H).
87		445.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.19 - 3.97 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.04 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H).
88		445.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
89		458.9 460.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.12 (c, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
90		463.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.93 - 7.80 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 2H).
91		464.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.08 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).
92		468.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.45 (a, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.20 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.76 - 2.71 (m, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).
93		477.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.08 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).
94		481.8	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 3.07 - 3.03 (m, 4H), 2.97 - 2.92 (m, 2H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.78 - 2.72 (m, 2H).
95		485.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.19 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 5H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H).
96		491.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 3.04 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 4H), 2.49 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
97		492.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 5H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
98		498.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.06 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 4H).
99		500.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.51 - 2.42 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
100		511.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (c, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 3H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 2H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
101		513.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.89 - 2.78 (m, 4H), 2.62 - 2.40 (m, 8H), 2.26 (s, 3H).
102		523.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 - 3.54 (m, 4H), 3.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 5H), 2.53 - 2.41 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
103		527.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (s, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.70 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 10: Síntesis de los Compuestos 104-111

Compuesto 104

4-Fluoro-3-metoxi-*N*-metil-5-(2-(2-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

5 (A) 3-(2-(2-Aminopirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo

A una solución de (*E*)-3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)vinil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (0.26 g, 0.86 mmol) en THF (40 mL) se añadió Pd/C (10%, 0.14 g). La mezcla se agitó a 35 °C durante 48 h en hidrógeno (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%)

para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.11 g, 42.0% de rendimiento). MS (m/z): 306.1 (M+H)⁺.

(B) 4-Fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoato de metilo

- 5 Una mezcla de 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (0.09 g, 0.30 mmol), 4-((6-bromopiridin-3-il)metil)morfolina (0.12 g, 0.47 mmol), Cs₂CO₃ (0.20 g, 0.62 mmol), acetato de paladio (II) (0.02 g, 0.089 mmol) y Xantphos (0.02 g, 0.035 mmol) en dioxano (6 mL) se calentó a 130 °C con microondas durante 15 min. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.06 g, 42.3% de rendimiento). MS (m/z): 482.3 (M+H)⁺.

(C) Ácido 4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoico

- 10 Una mezcla de 4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoato de metilo (0.06 g, 0.12 mmol) en THF (4 mL) y una solución acuosa de LiOH (0.02 g en 1 mL H₂O) se agitó a 40 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.042 g, 72.1% de rendimiento). MS (m/z): 468.2 (M+H)⁺.

(D) 4-Fluoro-3-metoxi-N-metil-5-(2-(2-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

- 15 Una mezcla de ácido 4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-((5-(morfolinometil)piridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoico (0.042 g, 0.090 mmol), clorhidrato de metilamina (0.010 g, 0.15 mmol), DIPEA (0.032 g, 0.25 mmol) y HATU (0.070 g, 0.18 mmol) en DMF (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.015 g, 34.7% de rendimiento). MS (m/z): 481.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 4H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.00 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.57 - 2.40 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **104** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

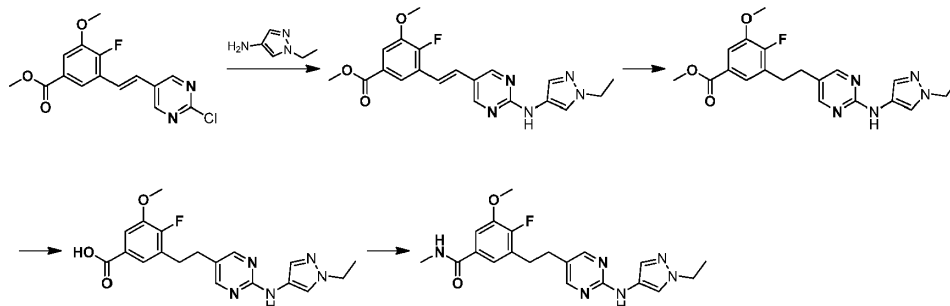
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
105		412.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
106		421.9	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H).
107		422.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 5H).
108		422.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
109		480.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 7.7 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.9 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 4.5 Hz, 4H).
110		481.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 3H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 4H).
111		493.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 6H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 11: Síntesis de los Compuestos 112-161

Compuesto 112

3-(2-(2-((1-Etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida



5 (A) (E)-3-(2-(2-((1-Etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)vinil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de (E)-3-(2-(2-cloropirimidin-5-il)vinil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (150 mg, 0.46 mmol), 1-etil-1H-pirazol-4-amina (103 mg, 0.93 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (79 mg, 0.46 mmol) en propan-2-ol (20 mL) se agitó a 150 °C con microondas durante 40 min. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y DCM (60 mL). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante ISCO (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (130 mg, 70.4% de rendimiento).

10 (B) 3-(2-(2-((1-Etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo

A una solución de (E)-3-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)vinil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (130 mg, 0.33 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (10%, 100 mg). La mezcla se agitó a 40 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (130 mg, rendimiento cuantitativo). MS (m/z): 400.0 (M+H)⁺.

15 (C) Ácido 3-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoico

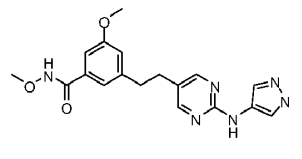
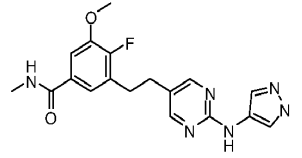
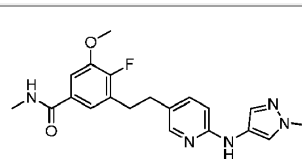
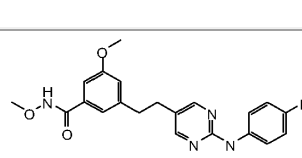
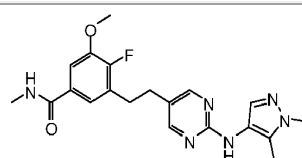
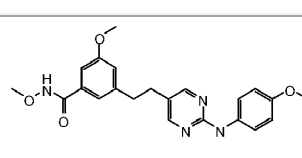
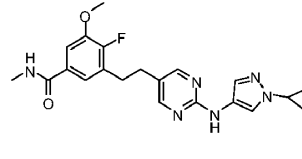
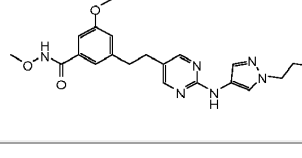
A una solución de 3-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (130 mg, 0.33 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió NaOH ac. (66 mg, 1.65 mmol en 4 mL H₂O). La reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 79.7% de rendimiento). MS (m/z): 386.0 (M+H)⁺.

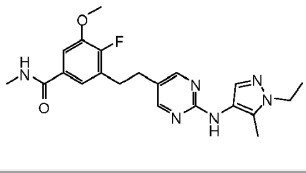
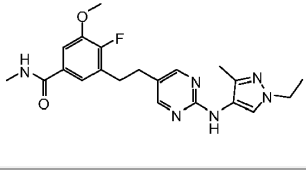
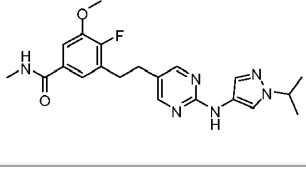
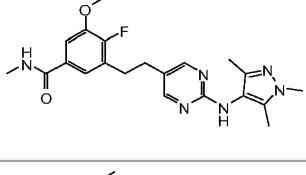
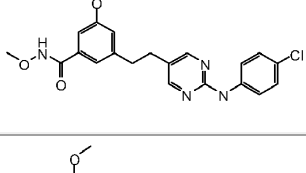
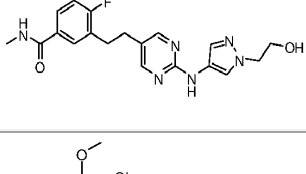
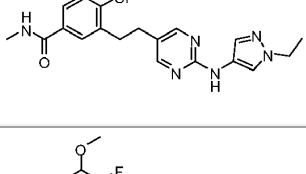
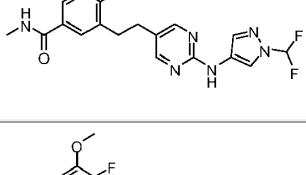
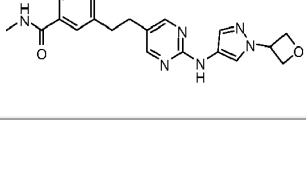
20 (D) 3-(2-(2-((1-Etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida

5

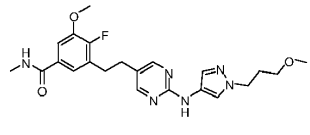
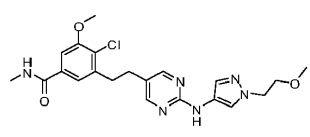
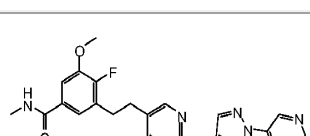
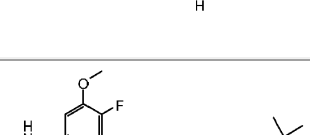
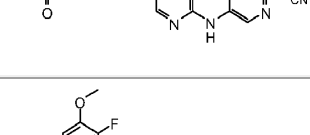
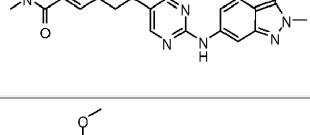
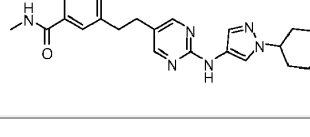
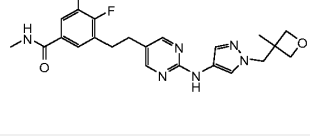
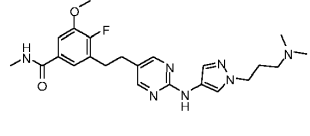
A una solución de ácido 3-(2-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxibenzoico (100 mg, 0.26 mmol) en DMF seco (4 mL) se añadió DIPEA (10 gotas), HATU (296 mg, 0.78 mmol) y clorhidrato de metilamina (52 mg, 0.78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación, se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (78 mg, 75.4% de rendimiento). MS (m/z): 399.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.11 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **112** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
113		369.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.79 - 3.78 (m, 6H), 2.89 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.82 (m, 2H).
114		371.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H).
115		384.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 0.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.93 - 2.88 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H).
116		397.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 9.0 Hz, 4.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H).
117		399.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.91 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.77 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H).
118		409.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06 (s, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 3.84 - 3.62 (m, 9H), 2.84 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H).
119		411.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 4H).
120		413.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i>

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
			= 5.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.89 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.81 (m, 2H).
121		413.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1.9 Hz, 1H), 4.10 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
122		413.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.07 (c, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
123		413.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
124		413.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (s, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.91 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).
125		413.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H).
126		415.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 - 3.88 (m, 2H), 2.97 - 2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).
127		414.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.13 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
128		421.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 60.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H).
129		426.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
130		427.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
131		426.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.04 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 4H).
132		429.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H).
133		429.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
134		439.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 5H).
135		439.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 4H), 1.73 - 1.70 (m, 2H).
136		440.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H).
137		441.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 4H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H).
138		442.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 5H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
139		443.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.18- 4.12 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33- 3.31 (m, 5H), 2.92- 2.90 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.07- 2.01 (m, 2H).
140		444.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H).
141		448.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.7 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H).
142		448.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.0 Hz, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.89 - 2.84 (m, 2H), 1.74 (s, 6H).
143		448.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H).
144		454.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 4H).
145		455.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H).
146		456.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.85 - 2.83 (m, 6H), 2.82 - 2.79 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
147		462.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.06 (s, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).

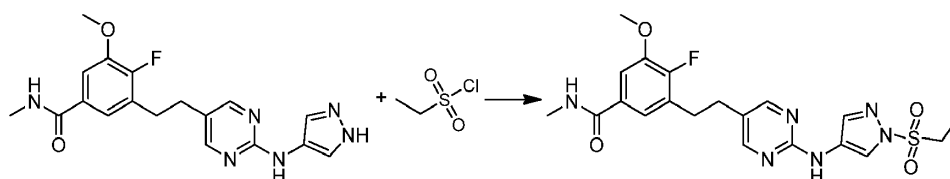
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
148		468.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 1.84 - 1.72 (m, 4H).
149		469.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
150		482.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 4H).
151		482.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 4H).
152		484.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 2H), 2.77 - 2.75 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 4H).
153		494.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (dd, <i>J</i> = 12.6 Hz, 11.0 Hz, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
154		506.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.28 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
155		510.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.29 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
156		523.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
157		523.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 4H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
158		524.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 0.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 0.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H).
159		538.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.95 - 4.01 (m, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.99 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
160		539.6	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H).
161		539.6	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.36 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.07 - 3.03 (m, 6H), 2.88 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 4H), 2.54 (c, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 162

Compuesto 162

3-(2-(2-((1-Etilsulfonyl-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida



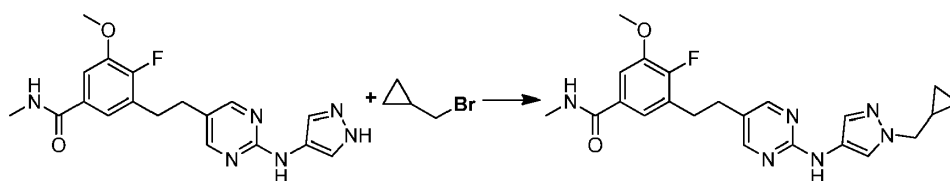
5 (A) 3-(2-(2-((1-Etilsulfonyl-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida

5 A una solución de 3-(2-(2-((1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida (80.0 mg, 0.22 mmol) en THF/DMF (1 mL, 1:1 vol.) se añadió KHMDS (0.43 mL, 0.22 mmol, 0.5 M en tolueno) gota a gota enfriando con un baño de hielo-agua. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 min más. A continuación, a la mezcla se añadió cloruro de etanosulfonilo (28 mg, 0.22 mmol) gota a gota a la misma temperatura. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 min más y a continuación se desactivó con agua (0.5 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (5 mL). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0-100%) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (7.8 mg, 7.8% de rendimiento). MS (m/z): 426.9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (c, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 13: Síntesis de los Compuestos 163-166

Compuesto 163

3-(2-(2-((1-Ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida



15 (A) 3-(2-(2-((1-Ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida

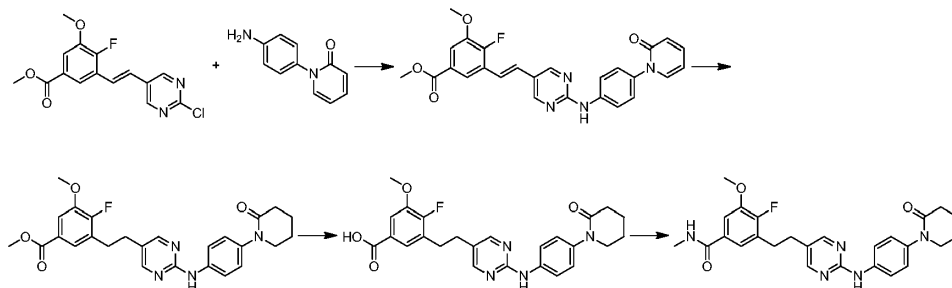
15 A una solución de 3-(2-(2-((1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-4-fluoro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida (106 mg, 0.29 mmol) y (bromometil)ciclopropano (77 mg, 0.57 mmol) en DMF (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (280 mg, 0.86 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se repartió entre AE y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó con ISCO (eluida con MeOH en DCM 0~10%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (34 mg, 28.0% de rendimiento). MS (m/z): 425.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.28 - 1.26 (m, 1H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.41 - 0.34 (m, 2H).

25 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 163 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
164		462.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (td, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 6.9 Hz, 5.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H).
165		482.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.58 - 3.43 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H).
166		511.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.29 - 7.95 (m, 2H), 7.66 - 7.45 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.32 - 6.09 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.97 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 3H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 4H), 2.35 - 2.29 (m, 3H).

Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 167

Compuesto 167

4-Fluoro-3-metoxi-N-metil-5-(2-(2-((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida**(A) (E)-4-Fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-((4-(2-oxopiperidin-1(2H)-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)benzoato de metilo**

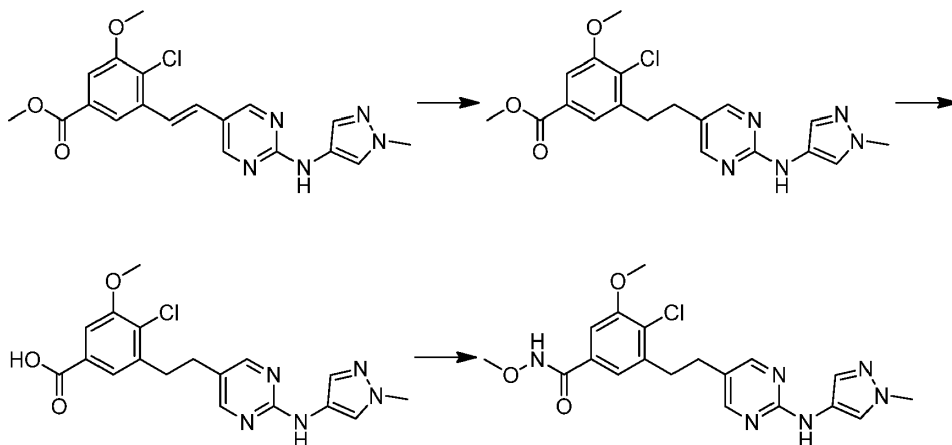
5 Una mezcla de 1-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona (138 mg, 0.74 mmol), (E)-3-(2-(2-cloropirimidin-5-il)vinil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (120 mg, 0.37 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (71 mg, 0.37 mmol) en propan-2-ol (4 mL) se agitó a 140 °C durante 1h con microondas. La mezcla se filtró y la masa retenida en el filtro se lavó con propan-2-ol (3*10 mL). El sólido se secó a presión reducida a 50 °C durante 20 min para obtener el compuesto deseado como un sólido gris (150 mg, 85.4% de rendimiento). MS (m/z): 473.1 (M+H)⁺.

(B) 4-Fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil) amino)pirimidin-5-il)etil)benzoato de metilo

10 A una solución de (E)-4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-((4-(2-oxopiperidin-1(2H)-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)vinil)benzoato de metilo (150 mg, 0.32 mmol) en un disolvente mixto de THF/MeOH (20 mL/ 20 mL) se añadió Pd/C (10%, 100 mg). La mezcla se purgó con hidrógeno y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo claro (152 mg, rendimiento cuantitativo). MS (m/z): 479.1 (M+H)⁺.

15 (C) 4-Fluoro-3-metoxi-N-metil-5-(2-(2-((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

A una solución de 4-fluoro-3-metoxi-5-(2-(2-((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoato de metilo (152 mg, 0.32 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió NaOH acuoso (2 N, 3 mL, 6 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de la concentración, el residuo se ajustó a pH<2 con HCl conc. A continuación, la mezcla se concentró para obtener un sólido marrón que se suspendió en DMF (10 mL) y a continuación, se añadieron clorhidrato de metanamina (43 mg, 0.64 mmol), HATU (183 mg, 0.48 mmol) y DIPEA (165 mg, 1.28 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre AE y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para obtener el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (29.1 mg, 19.2% de rendimiento). MS (m/z): 478.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 4H).

Ejemplo 15: Síntesis de los Compuestos 168-178**Compuesto 168****4-Cloro-N,3-dimetoxi-5-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida**

30

(A) 4-Cloro-3-metoxi-5-(2-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoato de metilo

Una mezcla de (*E*)-4-cloro-3-metoxi-5-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)vinil)benzoato de metilo (0.25 g, 0.63 mmol), 4-metilbencenosulfonohidrazida (1.2 g, 6.4 mmol) y acetato de sodio (0.53 g, 6.5 mmol) en THF (15 mL) y H₂O (10 mL) se calentó a 100 °C durante 20 h en nitrógeno. A continuación, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.12 g, 47.8% de rendimiento). MS (m/z): 402.3 (M+H)⁺.

(B) Ácido 4-cloro-3-metoxi-5-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoico

Una solución de 4-cloro-3-metoxi-5-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoato de metilo (0.12 g, 0.30 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (2 mL) se mezcló con una solución acuosa de NaOH (0.20 g de NaOH en 1 mL de H₂O). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.075 g, 64.8% de rendimiento). MS (m/z): 388.3 (M+H)⁺.

(C) 4-Cloro-*N*,3-dimetoxi-5-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

Una mezcla de ácido 4-cloro-3-metoxi-5-(2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzoico (0.025 g, 0.065 mmol), clorhidrato de metoxilamina (0.012 g, 0.14 mmol), DIPEA (0.030 g, 0.23 mmol) y HATU (0.035 g, 0.092 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.022 g, 81.9% de rendimiento). MS (m/z): 417.4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

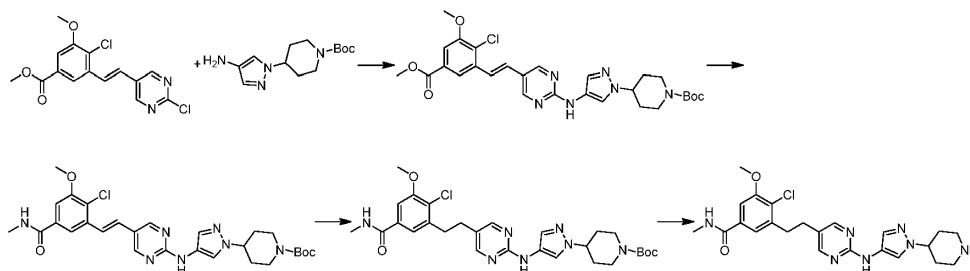
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **168** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
169		427.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 0.86 - 0.70 (m, 2H), 0.70 - 0.51 (m, 2H).
170		480.8	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H).
171		506.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 6H).
172		509.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.03 - 2.99 (m, 4H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.65 - 2.61 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
173		508.8	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.06 - 2.95 (m, 6H), 2.88 (s, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 4H), 1.21 (s, 6H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
174		510.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.75 (dd, <i>J</i> = 13.9 Hz, 11.4 Hz, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).
175		522.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H).
176		523.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 4H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
177		525.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 6H), 2.88 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
178		527.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H).

Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 179

Compuesto 179

4-Cloro-3-metoxi-*N*-metil-5-(2-(2-((1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida5 (A) 4-(4-((5-(2-Cloro-3-metoxi-5-(metilcarbamoyl)fenetil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 9 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos.

(B) 4-Cloro-3-metoxi-*N*-metil-5-(2-(2-((1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

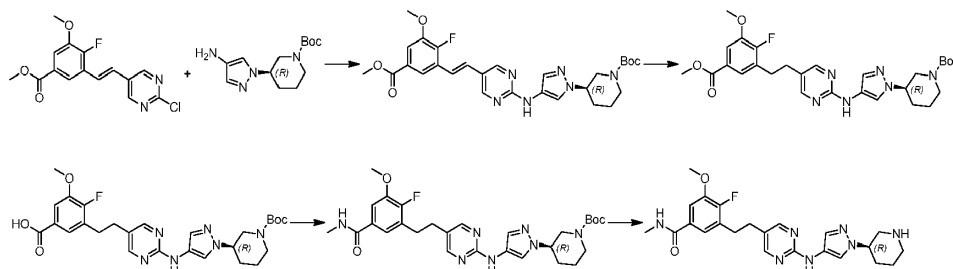
- 10 Una mezcla de 4-(4-((5-(2-cloro-3-metoxi-5-(metilcarbamoyl)-fenetil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0.15 mmol) en MeOH (2 mL) se trató con 5 gotas de ácido clorhídrico conc. La mezcla se concentró al vacío (45 °C, baño de agua) y al residuo se añadió NaHCO₃ ac. (5 mL) y se extrajo con DCM (2*10 mL). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (eluida con

MeOH en H₂O 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 69.7% de rendimiento). MS (m/z): 470.0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 4H).

5 Ejemplo 17: Síntesis de los Compuestos 180-185

Compuesto 180

(*R*)-4-Fluoro-3-metoxi-*N*-metil-5-(2-(2-((1-(piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida



10 (A) (*R*)-3-(4-((5-(2-Fluoro-3-metoxi-5-(metilcarbamoil)fenetil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 11 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos.

(B) (*R*)-4-Fluoro-3-metoxi-*N*-metil-5-(2-(2-((1-(piperidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

15 Una mezcla de (*R*)-3-(4-((5-(2-fluoro-3-metoxi-5-(metilcarbamoil)fenetil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0.29 mmol) en MeOH (2 mL) se trató con 6 gotas de ácido clorhídrico conc. La mezcla se concentró al vacío (40 °C, baño de agua) y al residuo se añadió NaHCO₃ ac. (5 mL) y se extrajo con DCM (2*10 mL). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (87.0 mg, 66.4% de rendimiento). MS (m/z): 454.0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.83 - 2.78 (m, 3H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.17 - 2.16 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **180** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

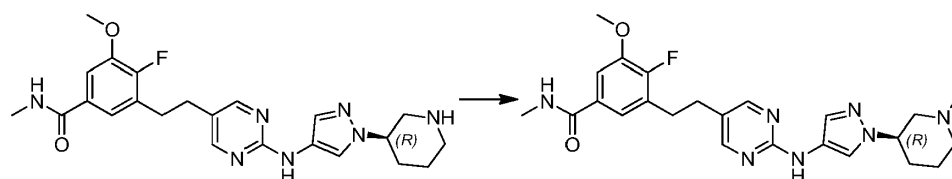
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
181		426.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H).
182		439.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 4H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H).
183		439.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.25 - 3.11 (m, 4H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H),

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
			2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H).
184		454.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.93 - 2.91 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.82 - 2.80 (m, 3H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.18 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H).
185		454.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H).

Ejemplo 18: Síntesis de los Compuestos 186-199

Compuesto 186

(R)-4-Fluoro-3-metoxi-N-metil-5-(2-(2-((1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

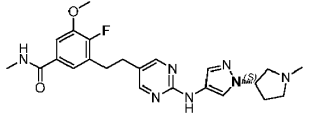
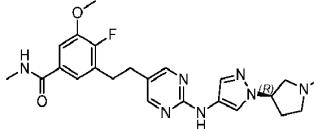
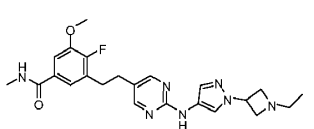
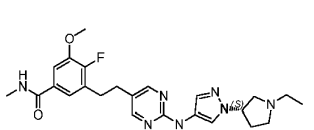
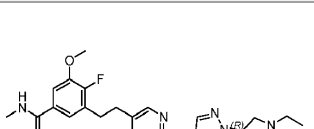
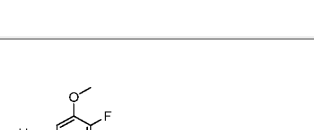
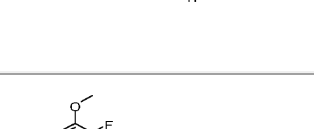
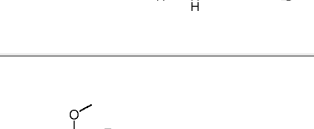


(A) (R)-4-Fluoro-3-metoxi-N-metil-5-(2-(2-((1-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida

10 A una mezcla de (R)-4-fluoro-3-metoxi-N-metil-5-(2-(2-((1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)benzamida (37.0 mg, 0.082 mmol) y formaldehído (37%, 0.01 mL) en THF (5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (52 mg, 0.25 mmol) en porciones enfriando con un baño de hielo-agua. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo se añadió Na₂CO₃ ac. (10 mL) y se extrajo con DCM (2*10 mL). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante PTLC (DCM/MeOH = 7: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (31.2 mg, 81.8% de rendimiento). MS (m/z): 468.0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto 186 utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
187		440.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

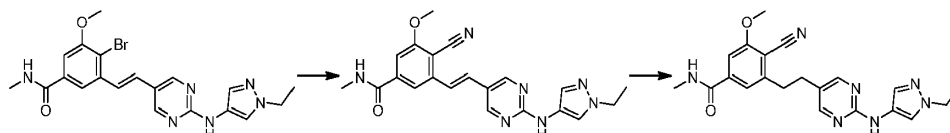
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
188		454.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.89 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 5H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H).
189		454.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 5H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H).
190		454.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.63 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
191		468.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 5.01 - 4.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49 - 3.48 (m, 2H), 3.36 - 3.35 (m, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
192		468.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
193		468.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H).
194		468.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.01 - 2.90 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 4H).
195		482.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
196		482.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.52 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.27 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
197		482.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 6H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
198		484.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 4H).
199		498.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 4H), 3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 200

Compuesto 200

4-Ciano-3-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-N-metilbenzamida



5 (A) (E)-4-Ciano-3-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-N-metilbenzamida

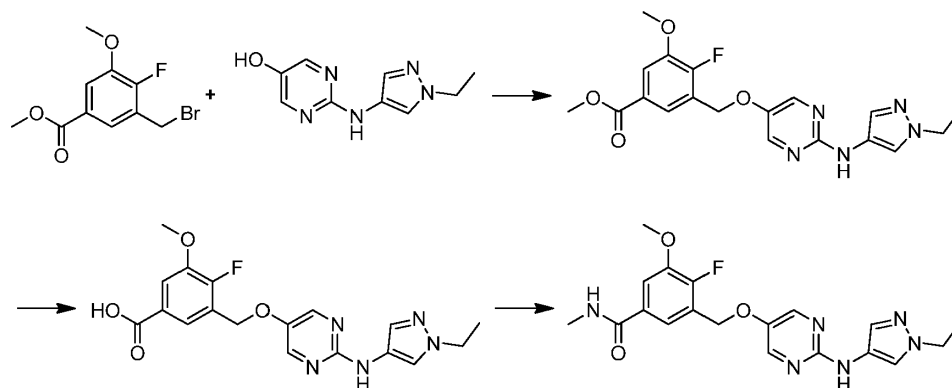
Una mezcla de (E)-4-bromo-3-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-N-metilbenzamida (0.060 g, 0.13 mmol), cianuro de zinc (0.030 g, 0.26 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.015 g, 0.013 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 100 °C durante 30 min con microondas. A continuación, la mezcla se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.045 g, 85.0% de rendimiento). MS (m/z): 404.1 (M+H)⁺.

(B) 4-Ciano-3-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etil)-5-metoxi-N-metilbenzamida

A una solución de (E)-4-ciano-3-(2-(2-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)vinil)-5-metoxi-N-metilbenzamida (0.045 g, 0.11 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C (10%, 0.012 g) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó mediante filtración a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante PTLC (DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.023 mg, 50.9% de rendimiento). MS (m/z): 406.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.12 (c, J = 6.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 1.43 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 20: Síntesis de los Compuestos 201-205

20 Compuesto 201

3-(((2-((1-Etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-4-fluoro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida**(A) 3-(((2-((1-Etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo**

5 A una solución de 2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-ol (150 mg, 0.73 mmol) y 3-(bromometil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (203 mg, 0.73 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (203 mg, 1.47 mmol) y Bu₄NI (54 mg, 0.15 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante toda la noche a 60 °C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre AE y agua y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (eluida con AE en EP 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (160 g, 54.5% de rendimiento). MS (m/z): 402.1 (M+H)⁺.

10 (B) 3-(((2-((1-Etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-4-fluoro-5-metoxi-*N*-metilbenzamida

15 A una solución de 3-(((2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-4-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (160 mg, 0.40 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió una solución acuosa de NaOH (2 N, 5 mL, 10 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se ajustó a pH <2 con HCl conc y se concentró para obtener un sólido marrón que suspendió en DMF (10 mL). A continuación, se añadieron clorhidrato de metanamina (32 mg, 0.48 mmol), HATU (228 mg, 0.60 mmol) y DIPEA (155 mg, 1.20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre AE y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en DCM 0~10%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (94.3 mg, 59.1% de rendimiento). MS (m/z): 401.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.12 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **201** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

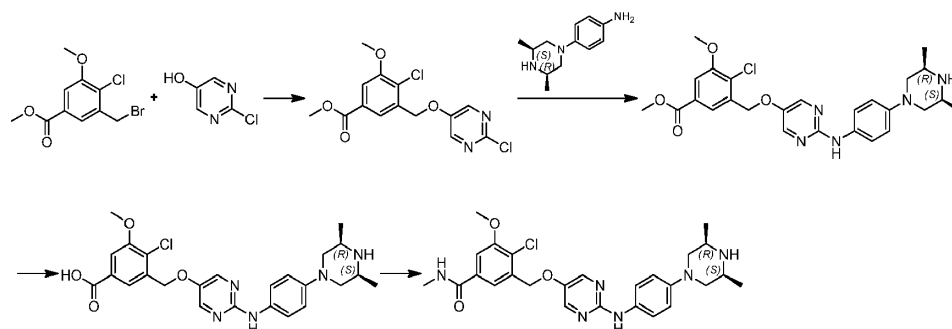
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
202		387.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).
203		403.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
204		416.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.11 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
205		419.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.99 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

Ejemplo 21: Síntesis de los Compuestos 206-303

Compuesto 206

4-Cloro-3-(((2-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-5-metoxi-N-metilbenzamida



5

(A) 4-Cloro-3-(((2-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-5-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de 3-(bromometil)-4-cloro-5-metoxibenzoato (600 mg, 2.04 mmol), 2-cloropirimidin-5-ol (320 mg, 2.45 mmol), Bu₄Ni (151 mg, 0.408 mmol) y K₂CO₃ (564 mg, 4.08 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla resultante se repartió entre agua (100 mL) y DCM (100 mL). A continuación, la fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (700 mg, rendimiento cuantitativo). MS (m/z): 343.0 (M+H)⁺.

10

(B) 4-Cloro-3-(((2-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-5-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de 4-cloro-3-(((2-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-5-metoxibenzoato de metilo (500 mg, 1.460 mmol), 4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)anilina (359 mg, 1.750 mmol), acetato de paladio (II) (33 mg, 0.146 mmol), Xantphos (169 mg, 0.292 mmol) y Cs₂CO₃ (1.43 g, 4.38 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo se repartió entre agua (50 mL) y AE (50 mL). La fase acuosa se extrajo con AE (2*50 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (480 mg, 64.3% de rendimiento). MS (m/z): 511.9 (M+H)⁺.

15

20

(C) Ácido 4-cloro-3-(((2-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-5-metoxibenzoico

Una mezcla de 4-cloro-3-(((2-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-5-metoxibenzoato de metilo (288 mg, 0.562 mmol) y una solución de hidróxido de sodio al 30% (3 mL, 22.5 mmol) en MeOH (10 mL) se agitaron a 50 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se ajustó hasta pH = 7 con HCl 2 N y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (280 mg, rendimiento cuantitativo). MS (m/z): 497.9 (M+H)⁺.

25

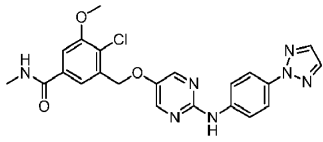
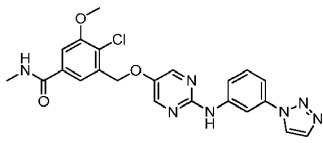
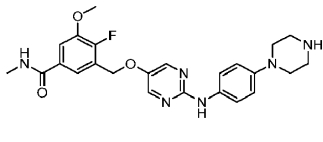
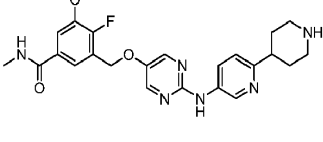
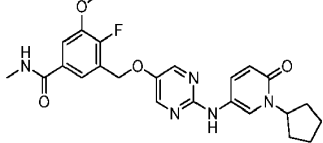
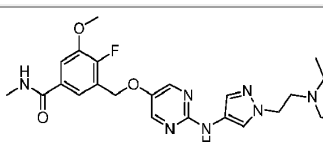
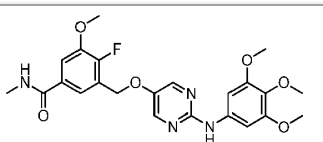
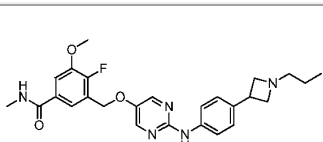
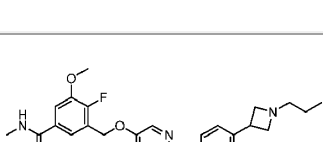
(D) 4-Cloro-3-(((2-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-5-metoxi-*N*-metilbenzamida

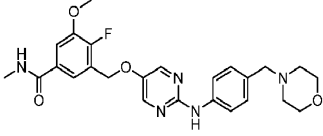
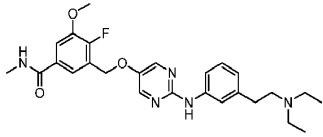
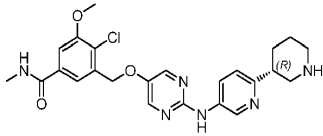
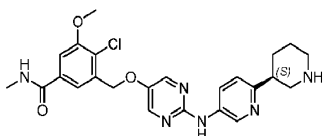
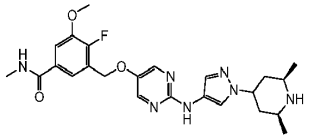
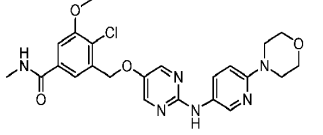
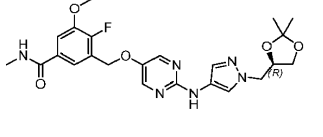
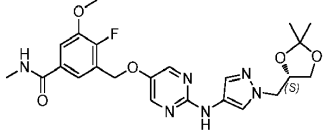
- 5 Una mezcla de ácido 4-cloro-3-(((2-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)oxi)metil)-5-metoxibenzoico (280 mg, 0.562 mmol), clorhidrato de metilamina (75 mg, 1.124 mmol), HATU (641 mg, 1.686 mmol) y DIPEA (217 mg, 1.686 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (184 mg, 64.0% de rendimiento). MS (m/z): 510.9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **206** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
207		398.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.75 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 3H).
208		400.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 - 7.74 (m, 2H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 6.68 - 6.54 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.58 - 1.29 (m, 3H).
209		406.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).
210		406.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).
211		408.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 3.00 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H).
212		413.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.52 - 6.49 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).
213		419.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 9.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.11 (c, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
214		424.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.46 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 5H).
215		425.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).
216		439.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H).
217		441.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H).
218		443.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).
219		447.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 - 7.56 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.52 - 3.50 (m, 2H), 2.92 (s, 3H).
220		447.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 2.89 (s, 3H).
221		449.8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).
222		449.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
223		450.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).
224		452.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 5H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
225		454.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 (s, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.58 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.83 - 2.81 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.37 (s, 6H).
226		461.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 (s, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.16 - 6.03 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.02 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H).
227		461.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.40 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H).
228		463.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.37 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).
230		466.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.16 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.42 (a, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H).
231		466.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H).
232		465.8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (s, 1H), 8.60 - 8.58 (m, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).

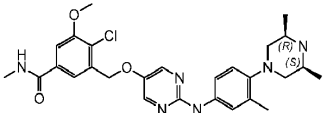
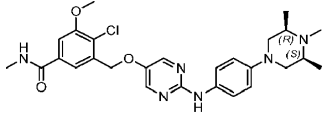
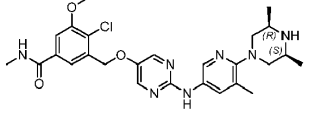
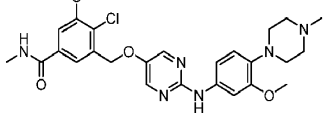
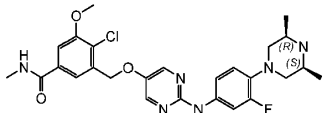
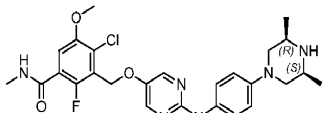
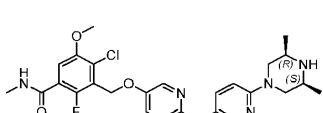
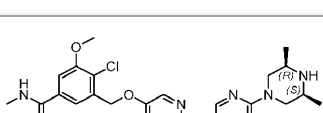
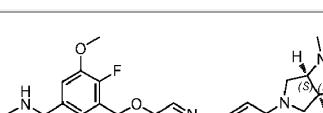
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
233		466.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.00 (s, 2H), 7.88 - 7.86 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H).
234		466.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).
235		466.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).
236		467.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 - 8.70 (m, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.84 - 2.69 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H).
237		468.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (s, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 4H).
238		472.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 5H), 2.57 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
239		473.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).
240		480.1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.45 - 3.20 (m, 1H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.35 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 2H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
241		481.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
242		481.9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.31 - 2.28 (m, 4H).
243		482.3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (s, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.23 - 6.12 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.76 - 2.62 (m, 8H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
244		482.8	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 3H).
245		482.8	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.11 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.99 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H).
246		483.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
247		484.8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72 - 3.68 (m, 4H), 3.40 - 3.21 (m, 4H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H).
248		487.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.28 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).
249		487.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

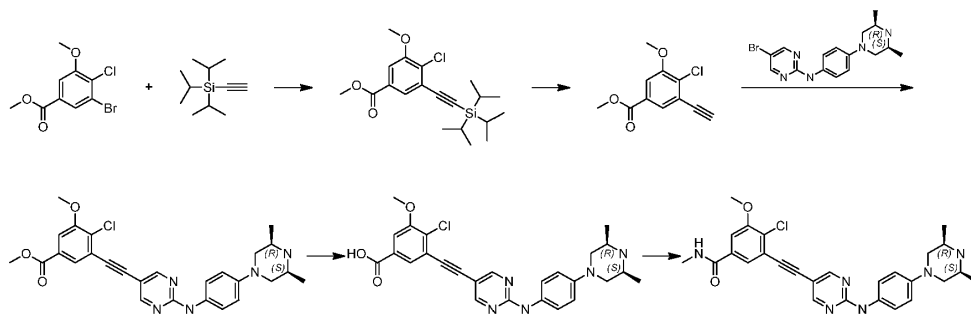
Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
250		487.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 5H), 2.57 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
251		490.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 9.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.59 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
252		494.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.51 - 2.41 (m, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
253		494.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.23 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
254		494.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.44 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.98 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
255		495.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.01 - 2.97 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.83 - 2.81 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
256		495.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.48 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
257		495.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
258		496.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 - 3.73 (m, 2H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 4H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
268		510.1	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 - 8.32 (m, 2H), 8.21 (s, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H).
269		511.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.02 - 3.00 (m, 4H), 2.90 (s, Hz, 3H), 2.62 - 2.60 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
270		511.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.15 - 2.96 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.68 - 2.51 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
271		511.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
272		511.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 4H), 2.48 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
273		513.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.73 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
274		513.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.24 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
275		513.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.4 Hz, 6.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.64 - 6.57 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
276		513.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (s, 2H), 8.20 (s, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
277		513.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
278		514.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
279		514.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.3 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 2.99 (dd, <i>J</i> = 13.6 Hz, 11.7 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).
280		524.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.92 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.74 - 1.72 (m, 4H), 1.09 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
281		524.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
282		525.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
283		525.3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 (s, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 4H), 2.99 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 2.82 - 2.66 (m, 4H), 2.58 (c, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
284		524.8	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89 - 2.65 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 1H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
285		524.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (s, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
286		524.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.51 - 2.42 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H).
287		526.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
288		527.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.03 - 2.99 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.66 - 2.62 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
289		528.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 15.1 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.27 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
290		529.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 5.25 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
291		530.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
292		530.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 2H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
293		537.0	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.08 - 2.73 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 1H).

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
294		537.2	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (s, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.11 - 2.87 (m, 8H), 2.79 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 0.47 - 0.39 (m, 4H).
295		540.9	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.75 (s, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.69 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H).
296		541.3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.84 - 2.82 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
297		541.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.07 - 3.03 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.49 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
298		543.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.22 - 2.18 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
299		547.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
301		553.3	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.55 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 12H).
302		565.1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 (s, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 4H), 2.99 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.71 - 1.39 (m, 6H).
303		577.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 5H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).

Ejemplo 22: Síntesis de los Compuestos 304-309**Compuesto 304****4-Cloro-3-((2-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etnil)-5-metoxi-*N*-metilbenzamida**

5

(A) 4-Cloro-3-etnil-5-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (0.81 g, 2.90 mmol), etiniltrisopropilsilano (0.6 g, 3.29 mmol), CuI (0.055 g, 0.29 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.202 g, 0.29 mmol) y trietilamina (0.6 g, 5.93 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se repartió entre agua (100 mL) y AE (100 mL). La fase orgánica se secó a continuación con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.25 g, 38.4% de rendimiento). MS (m/z): 225.0 (M+H)⁺.

10

(B) 4-Cloro-3-((2-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etnil)-5-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de 4-cloro-3-etnil-5-metoxibenzoato de metilo (0.052 g, 0.231 mmol), 5-bromo-*N*-(4-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (0.160 g, 0.442 mmol), CuI (0.005 g, 0.026 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0.018 g, 0.026 mmol) en THF (8 mL) se agitó a 60 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.045 g, 38.4% de rendimiento). MS (m/z): 506.3 (M+H)⁺.

20

(C) 4-Cloro-3-((2-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etnil)-5-metoxi-*N*-metilbenzamida

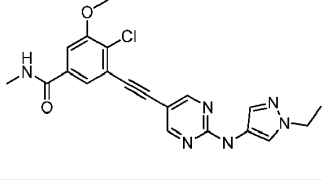
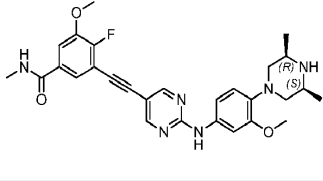
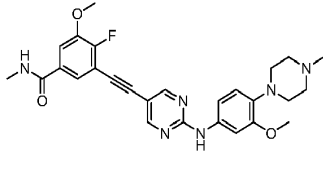
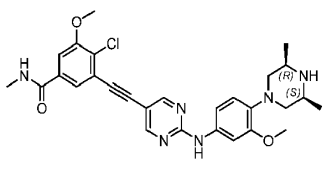
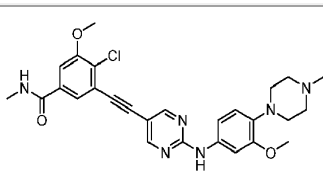
Una mezcla de 4-cloro-3-((2-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-5-il)etnil)-5-metoxibenzoato de metilo (0.045 g, 0.089 mmol) y una solución de hidróxido de sodio (0.043 g en 1 mL de agua, 1.075 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el ácido como un sólido blanco (0.031 g, 70.9% de rendimiento). MS (m/z): 492.3 (M+H)⁺. Una mezcla del ácido intermedio (0.031 g, 0.063 mmol), clorhidrato de metilamina (0.012 g, 0.179 mmol), HATU (0.080 g, 0.210 mmol) y DIPEA (0.040 g, 0.310 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se purificó mediante ISCO (eluida con MeOH en H₂O 0~100%) directamente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.011 g, 34.6% de rendimiento). MS (m/z): 505.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 7.53 - 7.38 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H).

25

30

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **304** utilizando los correspondientes intermedios y reactivos en condiciones apropiadas que podrá reconocer un experto en la técnica.

35

Compuesto	Estructura	LC-MS (m/z) (M+H) ⁺	¹ H RMN
305		411.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.16 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
306		519.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (s, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
307		519.4	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.10 - 2.99 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.49 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
308		535.2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
309		535.6	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 (s, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.51 (c, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 23: Ensayo Transcreeper cinasa de FGFR1

1. Materiales y reactivos:

- **Kit de ensayo Transcreen™ CINASA:** Bellbrook Labs., 3003-10K;
- **FGFR1 humano recombinante:** Invitrogen, PV3146;
- **Poli E4Y (sustrato):** Sigma, P0275; 5mg/mL, disuelto en agua MiliQ;
- **Tampón de ensayo:** HEPES 67 mM, 0.013% de Triton X-100, MgCl₂ 27 mM, MnCl₂ 0.67 mM, DTT 1.25 mM, pH 7.4;
- **ATP 10 mM:** Invitrogen, PV3227;
- **EDTA 500 mM:** Invitrogen, 15575-038;
- **Placa Greiner negra de 96 pocillos:** Greiner, 675076.

2. Preparación de la solución

- Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron con tampón de ensayo hasta 5 veces la concentración final manteniendo la concentración de DMSO a un 5%. Se necesitan diluciones adicionales para generar concentraciones finales que son 1, 0.33, 0.11, 0.037, 0.012, 0.004, 0.0014, 0.0005 μM; (la concentración final de DMSO es de un 1%).
- Preparación de la solución madre de enzima/sustrato: Se diluyeron en tampón de ensayo tanto el FGFR1 humano recombinante como Poli E4Y. La concentración final es de 0.4 ng/μL para FGFR1 y de 62.5 ng/μL para Poli E4Y. La mezcla se mantiene en hielo antes de su uso;
- Preparación de diluyentes de ATP: Se diluye ATP 10 mM en tampón de ensayo y la concentración final es de 25 μM;

- Preparación de diluyentes de ADP: se diluye ADP (500 μM) en tampón de ensayo y la concentración final es de 25 μM ;
- Preparar patrones para la curva de calibración de ATP como los siguientes:

Columna	Diluyentes de ADP (μL)	Diluyentes de ATP (μL)
1	50	0
2	25	25
3	10	40
4	5	45
5	5	95
6	5	195
7	5	495
8	4	496
9	3	497
10	2	498
11	1	499
12	1	999

3. Reacción enzimática

- 5
- En una placa de 96 pocillos, añadir 5 μL de la solución diluida del compuesto de prueba o solución de control (control positivo: 5 μL de DMSO al 5%; control negativo: 5 μL de EDTA 500mM) los pocillos deseados respectivamente;
 - Añadir 10 μL de la solución madre enzima/sustrato a cada pocillo;
- 10
- Añadir 10 μL de los diluyentes de ATP para iniciar la reacción enzimática y agitar vorticialmente la placa inmediatamente en un agitador de placas;
 - Para los pocillos con los que se va obtener la curva de calibrado, añadir 5 μL de DMSO al 5%, 10 μL de tampón de ensayo y 10 μL del patrón para la curva de calibrado de ATP.
 - Incubar la placa durante 45 min a 28 $^{\circ}\text{C}$ en un agitador de placas a velocidad baja.

4. Parada de la reacción y detección de ADP

- 15
- Preparación de la mezcla de detección: La mezcla se realiza por dilución con agua MiliQ, tal como sigue: trazador ADP Alexa633 (1: 100), anticuerpo contra ADP (1: 158), y tampón de parada y detección (1: 10);
 - Preparación del control del Trazador solo: La mezcla se realiza por dilución con agua MiliQ, tal como sigue: trazador ADP Alexa633 (1: 100), y tampón de parada y detección (1: 10)
- 20
- Preparación del control sin Trazador: se diluye el tampón de parada y detección con agua MiliQ; 10 veces.
 - Añadir 25 μL de mezcla de detección, control del Trazador solo y control sin Trazador en los correspondientes pocillos, respectivamente;
 - Incubar a 28 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, en un agitador de placas a velocidad baja;
 - Medir la polarización de la fluorescencia (mP) en TECAN F500. Longitud de onda de excitación: 610 nm, Longitud de onda de emisión: 670 nm.

25 5. Análisis de los datos

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 - \frac{[\text{ADP}] \text{ en el pocillo del compuesto}}{[\text{ADP}] \text{ en el pocillo del control positivo}} \times 100$$

Nota:

- [ADP] en el pocillo del Compuesto representa la concentración de ADP en el pocillo del compuesto de prueba.
- [ADP] en el pocillo del control positivo representa la concentración de ADP en el pocillo con DMSO al 5%
- La conversión del valor de mP en la concentración de ADP se calcula a partir de la fórmula que determinó la curva de calibración. Y el valor de mP se mide siguiendo las instrucciones que proporciona BellBrook Labs. (www.bellbrooklabs.com).

6. Cl₅₀: determinada con un software añadido para Microsoft Excel, XLfit™ (versión 2.0) de ID Business Solutions (Guildford, Reino Unido).

10 Ejemplo 24: Ensayo Transcreener cinasa de FGFR2

1. Materiales y reactivos

- **Kit de ensayo Transcreen™ CINASA:** Bellbrook Labs., 3003-10K;
- **FGFR2 humano recombinante:** Invitrogen, PV3368;
- **Poli E4Y (sustrato):** Sigma, P0275; 5mg/mL, disuelto en agua MiliQ;
- **Tampón de ensayo:** HEPES 67 mM, 0.013% de Triton X-100, MgCl₂ 27 mM, MnCl₂ 0.67 mM, DTT 1.25 mM, pH 7.4;
- **ATP 10 mM:** Invitrogen, PV3227;
- **EDTA 500 mM:** Invitrogen, 15575-038;
- **Placa Greiner negra de 96 pocillos:** Greiner, 675076.

20 2. Preparación de la solución

- Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron con tampón de ensayo hasta 5 veces la concentración final manteniendo la concentración de DMSO a un 5%. Se necesitan diluciones adicionales para generar concentraciones finales que son 1, 0.33, 0.11, 0.037, 0.012, 0.004, 0.0014, 0.0005 μM; (la concentración final de DMSO es de un 1%).
- Preparación de la solución madre de enzima/sustrato: Se diluyeron en tampón de ensayo tanto el FGFR2 humano recombinante como Poli E4Y. La concentración final es de 0.3 ng/μL para FGFR2 y de 62.5 ng/μL para Poli E4Y. La mezcla se mantiene en hielo antes de su uso;
- Preparar los diluyentes de ATP, se diluye ATP 10 nM en tampón de ensayo y la concentración final es de 25 μM;
- Preparar los diluyentes de ADP: se diluye ADP (500 μM) en tampón de ensayo y la concentración final es de 25 μM;
- Preparar patrones para la curva de calibración de ATP como los siguientes:

Columna	Diluyentes de ADP (μL)	Diluyentes de ATP (μL)
1	50	0
2	25	25
3	10	40
4	5	45
5	5	95
6	5	195
7	5	495

Columna	Diluyentes de ADP (μL)	Diluyentes de ATP (μL)
8	4	496
9	3	497
10	2	498
11	1	499
12	1	999

3. Reacción enzimática

- En una placa de 96 pocillos, añadir 5 μL de la solución diluida del compuesto de prueba o solución de control (control positivo: 5 μL de DMSO al 5%; control negativo: 5 μL de EDTA 500mM) los pocillos deseados respectivamente;
- Añadir 10 μL de la solución madre enzima/sustrato a cada pocillo;
- Añadir 10 μL de los diluyentes de ATP para iniciar la reacción enzimática y agitar vorticialmente la placa inmediatamente en un agitador de placas;
- Para los pocillos con los que se va obtener la curva de calibrado, añadir 5 μL de DMSO al 5%, 10 μL de tampón de ensayo y 10 μL del patrón para la curva de calibrado de ATP.
- Incubar la placa durante 45 min a 28 °C en un agitador de placas a velocidad baja.

4. Parada de la reacción y detección de ADP

- Preparación de la mezcla de detección: La mezcla se realiza por dilución con agua MiliQ, tal como sigue: trazador ADP Alexa633 (1: 100), anticuerpo contra ADP (1: 158), y tampón de parada y detección (1: 10);
- Preparación del control del Trazador solo: La mezcla se realiza por dilución con agua MiliQ, tal como sigue: trazador ADP Alexa633 (1: 100), y tampón de parada y detección (1: 10)
- Preparación del control sin Trazador: se diluye el tampón de parada y detección con agua MiliQ; 10 veces.
- Añadir 25 μL de mezcla de detección, control del Trazador solo y control sin Trazador en los correspondientes pocillos, respectivamente;
- Incubar a 28 °C durante 1 h, en un agitador de placas a velocidad baja;
- Medir la polarización de la fluorescencia (mP) en TECAN F500. Longitud de onda de excitación: 610 nm, Longitud de onda de emisión: 670nm.

5. Análisis de los datos

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 - \frac{[\text{ADP}] \text{ en el pocillo del compuesto}}{[\text{ADP}] \text{ en el pocillo del control positivo}} \times 100$$

Nota:

- [ADP] en el pocillo del Compuesto representa la concentración de ADP en el pocillo del compuesto de prueba.
 - [ADP] en el pocillo del control positivo representa la concentración de ADP en el pocillo con DMSO al 5%
 - La conversión del valor de mP en la concentración de ADP se calcula a partir de la fórmula que determinó la curva de calibración. Y el valor de mP se mide siguiendo las instrucciones que proporciona BellBrook Labs. (www.bellbrooklabs.com).
- 6. Cl₅₀:** determinada con un software añadido para Microsoft Excel, XLfit™ (versión 2.0) de ID Business Solutions (Guildford, Reino Unido).

Ejemplo 25: Ensayo Z-lyte cinasa de FGFR3

1. Materiales y reactivos:

ES 2 697 697 T3

	Proveedor	Número de cat.
Kit de ensayo Z-lyte-TYR4	Invitrogen	PV3193
Péptido Tyr 4 Z-LYTE	Invitrogen	PV3279
Fosfopéptido Tyr 4 Z-LYTE	Invitrogen	PV3280
Tampón de cinasa 5X	Invitrogen	PV3189
ATP 10 mM	Invitrogen	PV3227
Reactivo de desarrollo B	Invitrogen	PV3298
Tampón de desarrollo	Invitrogen	P3127
Reactivo de parada	Invitrogen	P3094
FGFR3 cinasa	Invitrogen	PV3145
placa de 384 pocillos (negra)	Corning	3575
Victor3	PerkinElmer™	

2. Pasos de la reacción:

Mapa de la placa

1	Cons comp ref (μM)	Cons comp 1 (μM)	Cons comp 2 (μM)	Cons comp N (μM)
C1	1.00E+00	1.00E+00	1.00E+00		1.00E+00
	1.00E+00	1.00E+00	1.00E+00		1.00E+00
	3.33E-01	3.33E-01	3.33E-01		3.33E-01
	3.33E-01	3.33E-01	3.33E-01		3.33E-01
C2	1.11E-01	1.11E-01	1.11E-01		1.11E-01
	1.11E-01	1.11E-01	1.11E-01		1.11E-01
	3.70E-02	3.70E-02	3.70E-02		3.70E-02
	3.70E-02	3.70E-02	3.70E-02		3.70E-02
C3	1.23E-02	1.23E-02	1.23E-02		1.23E-02
	1.23E-02	1.23E-02	1.23E-02		1.23E-02
	4.12E-03	4.12E-03	4.12E-03		4.12E-03

1	Cons comp ref (μM)	Cons comp 1 (μM)	Cons comp 2 (μM)	Cons comp N (μM)
	4.12E-03	4.12E-03	4.12E-03		4.12E-03
	1.37E-03	1.37E-03	1.37E-03		1.37E-03
	1.37E-03	1.37E-03	1.37E-03		1.37E-03
	4.57E-04	4.57E-04	4.57E-04		4.57E-04
	4.57E-04	4.57E-04	4.57E-04		4.57E-04

3. Preparación de la solución

- 1) Tampón de cinasa 1.33X: Diluir tampón de cinasa 5X hasta 1.33X con ddH₂O.
- 2) Compuestos de prueba 4X: Diluir en serie los compuestos de prueba hasta 4 veces las concentraciones deseadas, manteniendo la concentración de DMSO en un 8%. Las concentraciones finales son 1, 0.33, 0.11, 0.037, 0.012, 0.004, 0.0014, 0.00046 μM, y la concentración final de DMSO es de un 2%.
- 3) Mezcla cinasa/péptido (solución P/C): Preparar la mezcla de cinasa/péptido diluyendo la cinasa hasta 0.7 μg/mL y el péptido Tyr 4 Z-LYTE™ hasta 4 μM en Tampón de cinasa 1.33X. Mezclar suavemente pipeteando.
- 4) Solución de fosfopéptido (solución FP): Añadir 0.4 μL de Fosfopéptido Tyr 4 Z-LYTE™ a 99.6 μL de Tampón de cinasa 1.33X.
- 5) Solución de ATP: Preparar la solución de ATP diluyendo el ATP 10 mM en Tampón de cinasa 1.33X hasta 300 μM.
- 6) Solución de desarrollo: Diluir 1:128 el Reactivo de desarrollo B con el Tampón de desarrollo.

4. Reacción

- 1) Reacción de cinasa (10 μL de volumen)
 - En una placa de 384 pocillos, añadir 2.5 μL de los Comp de prueba 4X a cada pocillo excepto a los pocillos C1, C2 y C3.
 - Añadir 2.5 μL de DMSO al 8% a los pocillos C1, C2 y C3.
 - Poner la placa en hielo.
 - Añadir 5 μL de mezcla P/C a cada uno de los pocillos con Comp de prueba y los pocillos C1 y C2.
 - Añadir 5 μL de solución FP al pocillo C3.
 - Añadir 2.5 μL de tampón de cinasa 1.33X a los pocillos C1 y C3.
 - Añadir 2.5 μL de Solución de ATP 4X a cada uno de los pocillos con Comp de prueba y el pocillo C2, respectivamente. Agitar la placa durante 30 s y centrifugar (1500 rpm, 1 min).
 - Sellar la placa para protegerla de la luz e incubar la placa durante 1 hora a TA (25-30 °C).
- 2) Reacción de desarrollo
 - Añadir 5 μL de solución de desarrollo a todos los pocillos.
 - Agitar la placa durante 30 s y centrifugar (1500 rpm, 1 min).
 - Sellar la placa para protegerla de la luz e incubar la placa durante 1 hora a TA (25-30 °C).
- 3) Parada y lectura
 - Añadir 5 μL del reactivo de parada a todos los pocillos.
 - Agitar la placa durante 30 s y centrifugar (1500 rpm, 1 min).
 - Medir el valor de cumarina (Ex400 nm, Em445 nm) y fluoresceína (Ex400 nm, Em520 nm), respectivamente.

5. Análisis de los datos

Relación de la emisión (RE) = Emisión de la cumarina (445 nm)/Emisión de la fluoresceína (520 nm)

$$\% \text{ de Fosforilación} = 1 - \frac{[RE \times C_{3520 \text{ nm}} - C_{3445 \text{ nm}}]}{[(C_{1445 \text{ nm}} - C_{3445 \text{ nm}}) + RE \times (C_{3520 \text{ nm}} - C_{1520 \text{ nm}})]}$$

Tasa de inhibición (TI) = 1 - %FOSComp de prueba/%FOSc2

6. Valor de CI₅₀: determinado con un software añadido para Microsoft Excel, XLfit™ (versión 2.0) de ID Business Solutions (Guildford, Reino Unido).

Ejemplo 26: Ensayo de proliferación celular

5 **1. Línea celular**

KG-1 (N.º de acceso ATCC CCL-246),

SNU-16 (N.º de acceso ATCC CRL-5974),

RT-112 (N.º de acceso ECACC 85061106)

2. Protocolo de ensayo

10 Se mide la proliferación celular del cáncer relacionado con FGFR en placas de 96 pocillos utilizando el Kit-8 de Recuento Celular (Dojindo CK04-13).

- Sembrar 30 000 células/pocillo de KG1, 5000 células/pocillo de SNU16 y 1000 células/pocillo de RT112 en un volumen de 100 µL/pocillo en medio de crecimiento.
- Después de 24 horas, diluir el compuesto de prueba hasta 10, 3.3, 1.1, 0.37, 0.12, 0.04, 0.013 y 0.004 µM, manteniendo la concentración de DMSO en un 5%.
- Añadir 10 µL de una serie de compuesto de 8 puntos a los pocillos de las células en cultivo.
- Incubar a 37 °C y un 5% de CO₂ durante 72 horas.
- Añadir 10 µL/pocillo de CCKit8 e incubar a 37 °C y un 5% de CO₂ durante una hora.
- Detectar la densidad óptica de cada pocillo a 450 nm en Labsystems Multiskan K3.

20 **3. Análisis de los datos**

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 - \frac{\text{OD}_{\text{pocillo del compuesto}} - \text{OD}_{\text{pocillo de control}}}{\text{OD}_{\text{pocillo del células}} - \text{OD}_{\text{pocillo de control}}} \times 100$$

Nota:

- DO_{pocillo del compuesto} representa la densidad óptica de las células tratadas con compuesto.
- DO_{pocillo células} representa la densidad óptica de células sin tratamiento con compuestos (solo un 0.5% de DMSO)
- DO_{pocillo de control} representa la densidad óptica del fondo del medio de cultivo

CI₅₀: determinada con un software añadido para Microsoft Excel, XLfit™ (versión 2.0) de ID Business Solutions (Guildford, Reino Unido).

Resultados del bioensayo:

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
1	0.024	0.019	0.028	0.049	0.095	0.612
2	0.017	0.010	0.017	0.017	0.031	0.019
3	0.028	0.028	0.188	0.072	0.134	0.370
4	0.201	0.233	0.795			
5	0.013	0.012	0.047	0.024	0.056	

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
7	0.143	0.169	0.590			
8	0.006	0.005	0.014	0.011	0.014	0.019
9	0.038	0.028	0.064	0.098	0.044	
10	0.025	0.005	0.008	0.018	0.022	0.029
11	0.018	0.009	0.007	0.040	0.028	0.034
12	0.098	0.025	0.128		0.266	
13	0.029	0.010	0.007		0.021	0.059
14	0.003	0.004	0.004	0.009	0.007	
15	0.012	0.008	0.016	0.013	0.017	
16	0.004	0.006	0.009	0.009	0.012	
17	0.012	0.006	0.008	0.077	0.003	
18	0.005	0.005	0.011	0.019	0.022	
19	0.043	0.034	0.128			
20	0.009	0.006	0.014	0.040	0.016	0.052
21	0.009	0.005	0.020	0.028	0.026	0.084
22	0.047	0.027	0.094	0.122	0.151	
23	0.009	0.006	0.013	0.029	0.018	
24	0.015	0.008	0.030	0.039	0.023	0.218
25	0.020	0.012	0.027	0.048	0.029	0.093
26	0.256	0.042	0.021	0.340	0.293	0.402
27	0.360	0.245	0.347			
28	0.003	0.002	0.007	0.005	0.005	
29	0.029	0.010	0.040	0.055	0.068	0.241
30	0.042	0.023	0.287	0.178	0.236	0.491

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
31	0.018	0.006	0.005	0.057	0.030	0.104
32	0.022	0.007	0.017	0.047	0.019	0.135
33	0.033	0.013	0.046	0.132	0.058	0.308
34	0.030	0.009	0.083	0.189	0.157	0.455
35	0.021	0.010	0.031	0.052	0.029	0.160
36	0.010	0.007	0.016	0.046	0.044	
37	0.008	0.003	0.020	0.028	0.030	0.086
38	0.043	0.041	0.043	0.049	0.071	0.342
39	0.012	0.010	0.039	0.031	0.048	
40	0.004	0.006	0.009	0.038	0.024	
41	0.002	0.004	0.008	0.011	0.015	
42	0.016	0.010	0.048	0.069	0.033	
43	0.005	0.004	0.009	0.009	0.015	0.051
44	0.014	0.007	0.010	0.388	0.034	
45	0.132	0.034	0.061	0.059	0.113	
46	0.006	0.006	0.008	0.063	0.074	
47	0.005	0.005	0.015	0.011	0.016	
48	0.006	0.005	0.008	0.075	0.018	0.062
49	0.014	0.015	0.029	0.045	0.132	0.352
50	0.103	0.113	0.175	0.387	0.581	
51	0.001	0.002	0.005	0.004	0.005	
52	0.005	0.004	0.008	0.014	0.019	0.049
53	0.006	0.003	0.006	0.018	0.010	0.031
54	0.002	0.003	0.002	0.003	0.004	0.016
55	0.004	0.004	0.009	0.007	0.017	

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
56	0.008	0.009	0.014	0.016	0.032	
57	0.325	0.123	0.509			
58	0.019	0.008	0.011	0.805	0.070	0.560
59	0.003	0.002	0.002	0.002	0.004	
60	0.016	0.007	0.023	0.051	0.046	0.137
61	0.054	0.017	0.062	0.400	0.158	
62	0.195	0.027	0.243	0.427	0.419	0.895
63	0.020	0.009	0.033	0.046	0.049	0.152
64	0.048	0.028	0.112	0.203	0.055	0.296
65	0.018	0.007	0.025	0.194	0.055	0.201
66	0.037	0.027	0.044	0.089	0.071	0.263
67	0.031	0.013	0.025			
68	0.042	0.020	0.042	0.268	0.085	0.337
69	0.027	0.016	0.022			
70	0.126	0.053	0.591	0.398	0.708	0.101
71	0.058	0.024	0.038	0.195	0.094	0.554
72	0.034	0.011	0.040			
73	0.009	0.008	0.025	0.070	0.065	0.493
74	0.041	0.033	0.061	0.123	0.094	
75	0.005	0.004	0.008	0.043	0.016	0.067
76	0.005	0.003	0.004	0.011	0.012	
77	0.044	0.018	0.031			
78	0.006	0.006	0.006	0.013	0.014	0.034
79	0.012	0.010	0.014	0.009	0.019	0.142

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
80	0.010	0.011	0.013	0.013	0.018	0.044
81	0.017	0.013	0.026	0.026	0.059	0.133
82	0.019	0.010	0.022	0.048	0.046	0.334
83	0.009	0.005	0.014	0.024	0.059	0.495
84	0.024	0.016	0.019	0.033	0.039	0.024
85	0.015	0.008	0.033	0.067	0.017	0.021
86	0.008	0.005	0.011	0.016	0.025	0.010
87	0.015	0.006	0.006	0.031	0.033	0.062
88	0.012	0.005	0.003	0.030	0.024	0.050
89	0.015	0.009	0.035	0.053	0.055	0.201
90	0.015	0.016	0.152	0.071	0.149	0.626
91	0.019	0.007	0.016	0.248	0.239	0.122
92	0.008	0.008	0.010	0.090	0.032	0.087
93	0.019	0.012	0.038	0.056	0.029	0.088
94	0.015	0.009	0.017	0.030	0.093	0.026
95	0.017	0.010	0.010	0.042	0.016	0.012
96	0.010	0.010	0.036	0.025	0.050	0.084
97	0.015	0.007	0.016	0.177	0.059	0.240
98	0.012	0.005	0.009	0.370	0.016	0.021
99	0.015	0.006	0.009	0.214	0.013	0.027
100	0.010	0.004	0.004	0.461	0.018	0.012
101	0.012	0.008	0.008	0.130	0.029	0.046
102	0.011	0.005	0.007	0.031	0.009	0.026
103	0.020	0.016	0.017	0.032	0.019	0.064
104	0.164	0.040	0.198	0.255	0.238	0.831

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
105	0.018	0.009	0.011			
106	0.034	0.012	0.033	0.044	0.033	0.072
107	0.161	0.053	0.213	0.344	0.170	0.287
108	0.063	0.044	0.119			
109	0.011	0.006	0.012	0.026	0.022	0.159
110	0.032	0.015	0.026	0.048	0.024	0.225
111	0.014	0.007	0.012	0.030	0.017	0.110
112	0.012	0.005	0.013	0.021	0.024	0.094
113	0.008	0.004	0.015	0.022	0.042	0.257
114	0.012	0.007	0.018	0.033	0.055	0.461
115	0.032	0.021	0.047	0.138	0.139	0.659
116	0.015	0.009	0.044	0.053	0.038	0.142
117	0.031	0.011	0.030	0.201	0.048	0.428
118	0.010	0.007	0.035	0.040	0.033	
119	0.010	0.007	0.014	0.028	0.026	0.090
120	0.005	0.003	0.010	0.110	0.112	0.562
121	0.068	0.014	0.024	0.095	0.046	0.197
122	0.107	0.033	0.061	0.162	0.127	0.570
123	0.009	0.007	0.008	0.018	0.017	0.036
124	0.379	0.275	0.311			
125	0.048	0.018	0.146			
126	0.012	0.005	0.014	0.071	0.088	0.591
127	0.014	0.006	0.011	0.012	0.019	0.053
128	0.027	0.010	0.028	0.020	0.045	0.019
129	0.028	0.005	0.013	0.031	0.026	0.188

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
130	0.023	0.012	0.034	0.026	0.029	0.220
131	0.011	0.006	0.019	0.022	0.027	0.124
132	0.015	0.007	0.017	0.032	0.031	0.165
133	0.009	0.006	0.015	0.007	0.018	0.065
134	0.038	0.013	0.021			
135	0.014	0.006	0.009	0.020	0.013	0.067
136	0.010	0.007	0.013	0.029	0.018	0.166
137	0.009	0.005	0.013	0.026	0.018	0.135
138	0.028	0.019	0.020	0.030	0.029	0.750
139	0.015	0.008	0.017	0.045	0.018	0.112
140	0.009	0.005	0.009	0.022	0.020	0.066
141	0.020	0.010	0.014	0.047	0.015	0.112
142	0.031	0.012	0.049	0.064	0.043	0.127
143	0.008	0.005	0.010	0.028	0.032	0.048
144	0.012	0.006	0.006	0.020	0.010	0.059
145	0.019	0.008	0.011	0.037	0.013	0.131
146	0.020	0.008	0.016	0.345	0.051	0.713
147	0.071	0.008	0.024	0.033	0.034	0.084
148	0.022	0.019	0.022	0.368	0.046	0.230
149	0.023	0.011	0.018	0.092	0.025	0.037
150	0.012	0.006	0.007	0.319	0.029	0.086
151	0.009	0.007	0.008	0.617	0.032	0.202
152	0.012	0.006	0.008	0.064	0.022	0.146
156	0.014	0.006	0.006	0.218	0.009	0.013
157	0.007	0.005	0.006			

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
158	0.014	0.007	0.006	0.016	0.007	0.029
159	0.023	0.011	0.010	0.026	0.006	0.021
162	0.038	0.016	0.060	0.152	0.062	0.438
163	0.011	0.005	0.017	0.015	0.017	0.112
164	0.020	0.011	0.028	0.060	0.028	0.208
165	0.041	0.007	0.203	0.803	0.100	0.991
166	0.013	0.006	0.016			
167	0.037	0.013	0.032	0.154	0.052	0.260
168	0.006	0.002	0.004	0.002	0.004	0.004
169	0.020	0.010	0.019	0.048	0.048	0.254
170	0.006	0.005	0.009	0.051	0.014	0.020
171	0.012	0.008	0.011	0.008	0.016	0.043
172	0.007	0.006	0.006	0.013	0.004	0.012
173	0.009	0.006	0.006	0.091	0.020	0.034
174	0.010	0.011	0.017			
175	0.012	0.008	0.006	0.011	0.012	0.030
176	0.010	0.005	0.009	0.060	0.017	0.021
177	0.006	0.005	0.006	0.011	0.002	0.011
178	0.009	0.005	0.008	0.018	0.007	0.015
179	0.008	0.008	0.006			
180	0.008	0.006	0.008	0.290	0.075	0.759
181	0.015	0.010	0.016			
182	0.017	0.009	0.012			
183	0.017	0.010	0.014			

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
184	0.007	0.006	0.008	0.201	0.060	0.584
185	0.008	0.008	0.008			
186	0.011	0.007	0.007	0.056	0.023	0.106
187	0.020	0.013	0.015	0.069	0.057	0.592
188	0.016	0.011	0.015	0.032	0.016	0.414
189	0.015	0.014	0.015	0.017	0.018	0.539
190	0.018	0.010	0.015	0.062	0.048	0.382
191	0.099	0.087	0.132			
192	0.043	0.041	0.050	0.128	0.048	0.655
193	0.009	0.006	0.006	0.022	0.014	0.064
194	0.008	0.007	0.028	0.041	0.020	0.135
195	0.010	0.006	0.005	0.040	0.017	0.065
196	0.009	0.006	0.008	0.023	0.014	0.057
197	0.007	0.007	0.008	0.066	0.017	0.100
198	0.006	0.005	0.009	0.025	0.019	0.086
199	0.014	0.015	0.018	0.072	0.027	0.186
200	0.069	0.056	0.091	0.284	0.202	0.952
201	0.019	0.005	0.009	0.026	0.008	0.035
202	0.027	0.009	0.010			
203	0.007	0.005	0.007	0.009	0.008	0.014
204	0.009	0.007	0.009	0.005	0.010	0.053
205	0.005	0.003	0.004	0.002	0.002	0.005
206	0.005	0.004	0.005	0.010	0.007	0.007
207	0.018	0.009	0.021	0.084	0.053	0.163
208	0.271	0.132	0.227			

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
209	0.119	0.027	0.690			
210	0.024	0.013	0.177	0.166	0.115	0.305
211	0.040	0.016	0.042	0.103	0.155	0.078
212	0.026	0.016	0.080	0.059	0.014	0.057
213	0.011	0.008	0.014	0.011	0.023	0.037
214	0.067	0.025	0.019	0.006	0.027	0.090
215	0.044	0.020	0.065	0.026	0.072	0.127
216	0.010	0.007	0.011	0.024	0.020	0.132
217	0.045	0.016	0.029			
218	0.025	0.012	0.021	0.027	0.007	0.044
219	0.014	0.010	0.008			
220	0.017	0.010	0.008			
221	0.034	0.011	0.037	0.035	0.027	0.072
222	0.039	0.012	0.040	0.052	0.034	0.083
223	0.029	0.018	0.020	0.102	0.051	0.729
224	0.065	0.027	0.056	0.063	0.056	0.234
225	0.026	0.015	0.011	0.007	0.014	0.021
226	0.030	0.010	0.027	0.035	0.032	0.285
227	0.023	0.008	0.025	0.035	0.020	0.085
228	0.029	0.018	0.120	0.094	0.097	0.270
230	0.101	0.032	0.045	0.076	0.014	0.026
231	0.016	0.016	0.011	0.058	0.008	0.009
232	0.017	0.009	0.228	0.070	0.060	0.107
233	0.098	0.031	0.310	0.058	0.063	0.121
234	0.006	0.004	0.030	0.014	0.015	0.035

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
235	0.008	0.005	0.010	0.020	0.006	0.012
236	0.028	0.014	0.009			
237	0.066	0.027	0.029	0.079	0.042	0.134
238	0.023	0.020	0.013	0.038	0.028	0.023
240	0.034	0.023	0.023	0.023	0.039	0.056
241	0.031	0.021	0.019	0.162	0.031	0.112
242	0.018	0.010	0.013	0.010	0.014	0.032
243	0.020	0.009	0.009	0.069	0.006	0.015
244	0.010	0.010	0.013	0.362	0.115	0.585
245	0.016	0.017	0.018	0.533	0.136	0.581
246	0.015	0.006	0.007			
247	0.034	0.016	0.023	0.042	0.028	0.057
248	0.016	0.011	0.014	0.006	0.009	0.021
249	0.038	0.014	0.015	0.027	0.010	0.030
250	0.012	0.009	0.007	0.037	0.016	0.017
251	0.025	0.023	0.024	0.031	0.041	0.087
252	0.021	0.022	0.016	0.028	0.008	0.006
253	0.181	0.068	0.334			
254	0.012	0.006	0.008	0.008	0.002	0.014
255	0.008	0.005	0.011	0.062	0.017	0.021
256	0.100	0.040	0.039	0.202	0.022	0.057
257	0.029	0.012	0.019	0.103	0.019	0.066
258	0.028	0.015	0.017			
259	0.024	0.014	0.013	0.220	0.039	0.141
261	0.026	0.013	0.018	0.019	0.007	0.013

ES 2 697 697 T3

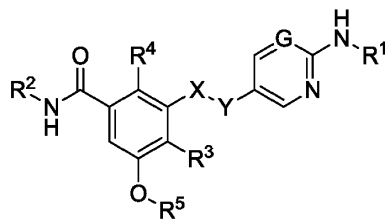
Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
262	0.043	0.020	0.021	0.037	0.029	0.133
263	0.005	0.005	0.006	0.007	0.014	0.028
264	0.010	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008
265	0.014	0.014	0.020	0.060	0.031	0.027
266	0.036	0.025	0.028	0.068	0.037	0.097
267	0.006	0.006	0.008	0.028	0.017	0.033
268	0.021	0.016	0.020	0.017	0.018	0.047
269	0.010	0.007	0.005	0.006	0.006	0.005
270	0.018	0.009	0.008	0.052	0.010	0.023
271	0.008	0.007	0.009	0.026	0.008	0.025
272	0.010	0.009	0.008	0.018	0.015	0.031
273	0.012	0.006	0.012	0.025	0.016	0.025
274	0.013	0.007	0.008	0.020	0.018	0.041
275	0.014	0.009	0.014	0.046	0.018	0.062
276	0.020	0.023	0.021	0.083	0.021	0.140
277	0.020	0.014	0.018	0.057	0.036	0.109
278	0.023	0.014	0.020	0.034	0.027	0.065
279	0.044	0.023	0.034	0.134	0.037	0.080
280	0.027	0.018	0.016	0.191	0.007	0.029
281	0.019	0.014	0.019	0.009	0.014	0.037
282	0.018	0.009	0.007	0.046	0.005	0.005
283	0.012	0.005	0.004	0.008	0.003	0.008
284	0.039	0.024	0.043	0.071	0.033	0.072
285	0.007	0.006	0.007	0.013	0.008	0.016
286	0.007	0.006	0.009	0.008	0.016	0.043

ES 2 697 697 T3

Ejemplo N.º	FGFR1 (FP)	FGFR2 (FP)	FGFR3 (Z-lyte)	KG1	SNU-16	TR-112
	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)
287	0.011	0.008	0.008	0.054	0.014	0.035
288	0.006	0.004	0.004	0.002	0.002	0.003
289	0.010	0.004	0.010			
290	0.010	0.007	0.011	0.006	0.011	0.012
291	0.017	0.018	0.017	0.015	0.017	0.027
292	0.013	0.011	0.014	0.046	0.017	0.070
293	0.018	0.008	0.011			
294	0.014	0.006	0.005			
295	0.013	0.013	0.019	0.040	0.104	0.337
298	0.009	0.008	0.013	0.008	0.014	0.015
299	0.006	0.006	0.008	0.007	0.011	0.015
301	0.009	0.006	0.010	0.024	0.011	0.037
302	0.012	0.007	0.009			
303	0.011	0.007	0.007	0.040	0.023	0.064
304	0.022	0.008	0.027			
306	0.029	0.012	0.026	0.100	0.023	0.016
307	0.019	0.017	0.021	0.005	0.0010	0.005

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

5 donde

X es CH₂, Y se selecciona entre CH₂, O o S(O)₂; o X e Y junto con el enlace entre ellos forman -CH=CH- o -C≡C-;

G es N o CH;

10 R¹ es arilo o heteroarilo, donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -NR⁶R⁷, -OR⁸, -S(O)_nR⁹, -(CH₂)_r-C(O)R¹⁰, -CN, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)R¹⁰, -NR⁶S(O)_nR⁹, -NR⁶S(O)_nNR¹¹R¹², -NR⁶C(O)OR⁸, -NR⁶C(O)NR¹¹R¹², -NO₂, -S(O)_nNR⁶R⁷, oxo, alquilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_p-cicloalquilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_m-heterociclilo sustituido opcionalmente, -(CH₂)_q-heteroarilo sustituido opcionalmente, alquenilo sustituido opcionalmente y alquinilo sustituido opcionalmente;

R² se escoge independientemente entre alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente, o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido opcionalmente;

15 R³, R⁴ se escogen independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente,

R⁵ es alquilo C₁-C₆,

o R³ y R⁵ junto con el átomo de O al cual R⁵ está unido y el enlace entre ellos forman un anillo heterocíclico que contiene oxi de 5 o 6 miembros;

n es 1 o 2;

20 m, p, q y r se escogen independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, donde cada uno de los cuales, excepto para el hidrógeno, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, oxo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, amina sustituida opcionalmente y amida sustituida opcionalmente,

25 donde cada grupo anterior sustituido opcionalmente para el cual no se designa(n) específicamente el(los) sustituyente(s), puede no estar sustituido o estar sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-(alquil C₁-C₆)-, heteroaril-(alquil C₁-C₆)-, haloalquil C₁-C₆-, -O(alquilo C₁-C₆), -O(alquenilo C₂-C₆), -O(alquil C₁-C₆)fenil, -(alquil C₁-C₆)-OH, -(alquil C₁-C₆)-SH, -(alquil C₁-C₆)-O(alquilo C₁-C₆), -O(haloalquilo C₁-C₆), halo, -OH, mercapto, -NH₂, -(alquil C₁-C₆)-NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)fenil, -NH((alquil C₁-C₆)fenil), ciano, nitro, oxo, -C(O)-OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -CON(alquilo C₁-C₆)₂, -CONH(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)C(O)(fenilo), -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alquil C₁-C₆)fenilo, -C(O)(haloalquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-fenilo, -S(O)₂-(haloalquilo C₁-C₆), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂NH(fenilo), -NHS(O)₂(alquilo C₁-C₆), -NHS(O)₂(fenilo) y -NHS(O)₂(haloalquilo C₁-C₆).

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada grupo sustituido opcionalmente para el cual el(los) sustituyente(s) no se designa(n) específicamente puede no estar sustituido o estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), ciano, nitro, oxo, -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-(haloalquilo C₁-C₆), -C(O)-OH, -(alquil C₁-C₆)-OH, -(alquil C₁-C₆)-SH, heterociclilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R¹ es arilo o heteroarilo, donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (1) halo;
- (2) oxo;
- (3) alquilo sustituido opcionalmente;
- (4) $-(\text{CH}_2)_m$ -heterociclilo sustituido opcionalmente;
- 5 (5) $-(\text{CH}_2)_p$ -cicloalquilo sustituido opcionalmente;
- (6) $-(\text{CH}_2)_q$ -heteroarilo sustituido opcionalmente;
- (7) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$;
- (8) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$;
- (9) alquenilo sustituido opcionalmente;
- 10 (10) alquinilo sustituido opcionalmente;
- (11) $-\text{OR}^8$;

donde n es 1 o 2; m, p, q y r se escogen independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, heterociclilo, donde cada uno de los cuales, excepto para el hidrógeno, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, oxo, heterociclilo;

- 15 donde el «alquilo sustituido opcionalmente», «heterociclilo sustituido opcionalmente», «cicloalquilo sustituido opcionalmente», «heteroarilo sustituido opcionalmente», «alquenilo sustituido opcionalmente» y «alquinilo sustituido opcionalmente» en el R^1 anterior pueden no estar sustituidos o estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, ciano, nitro, oxo, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OH}$, $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-OH}$, $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-SH}$ y heterociclilo,
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

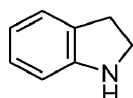
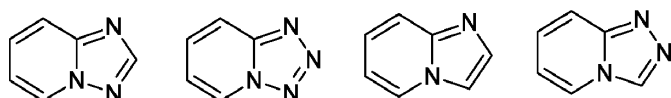
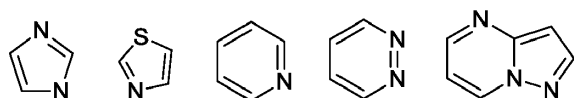
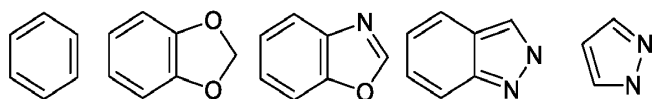
4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, donde R^1 es arilo o heteroarilo, donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 25 (1) halo;
- (2) oxo;
- (3) alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, ciano, nitro, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OH}$;
- 30 (4) $-(\text{CH}_2)_m$ -heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-OH}$, $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-SH}$ y oxo, donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- (5) $-(\text{CH}_2)_p$ -cicloalquilo no sustituido, donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- (6) $-(\text{CH}_2)_q$ -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- 35 (7) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, donde R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y n es 1 o 2;
- (8) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, donde R^{10} es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y oxo, donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- (9) alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ no sustituido;
- (10) alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ no sustituido;
- 40 (11) $-\text{OR}^8$, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno y alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclilo,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es arilo o heteroarilo, donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- (1) halo;
- (2) $-NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con amina que está sustituida opcionalmente con alquilo C_1-C_6 ;
- 5 (3) $-OR^8$, donde R^8 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: heterociclilo sustituido opcionalmente con $-OH$ o mercapto, y amina sustituida opcionalmente con alquilo C_1-C_6 ,
- (4) $-S(O)_nR^9$, donde R^9 es alquilo C_1-C_6 , y n es 1 o 2;
- (5) $-(CH_2)_r-C(O)R^{10}$, donde R^{10} es alquilo C_1-C_6 , o heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 y oxo, donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- 10 (6) $-CN$;
- (7) $-C(O)NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con amina que está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 ;
- (8) $-NR^6C(O)R^{10}$, donde R^6 es H, y R^{10} es alquilo C_1-C_6 ;
- (9) oxo;
- 15 (10) alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), ciano, nitro, $-S(O)_2$ -(alquilo C_1-C_6), $-S(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-C(O)-OH$;
- (11) $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo no sustituido, donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- 20 (12) $-(CH_2)_m$ -heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-(alquilo C_1-C_6)-OH$, $-(alquil C_1-C_6)-SH$, $-(alquil C_1-C_6)-O$ -(alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), oxo, $-C(O)$ (alquilo C_1-C_6), donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- (13) $-(CH_2)_q$ -heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- (14) alquenilo C_2-C_6 no sustituido;
- 25 (15) alquinilo C_2-C_6 no sustituido;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

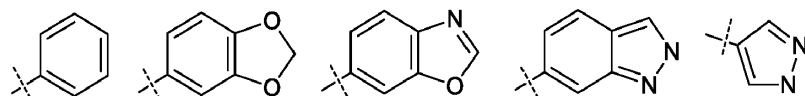
6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde R^1 es un radical del anillo o sistema anular escogido entre



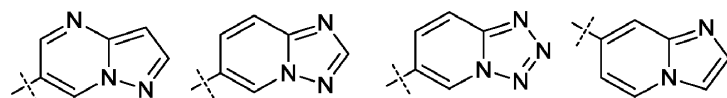
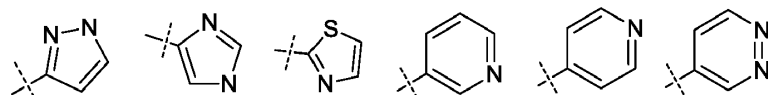
donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente tal como se ha definido en la reivindicación 4 o 5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

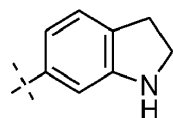
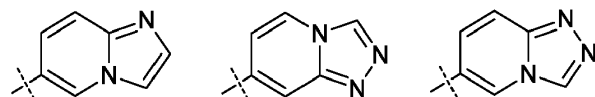
7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde R¹ se escoge entre



5



10



donde cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente tal como se ha definido en la reivindicación 4 o 5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con heterociclilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹⁰ es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆ y oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre: (1) halo; (2) alquilo sustituido opcionalmente con -C(O)-OH; (3) -(CH₂)_m-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)-OH, -(alquil C₁-C₆)-SH y oxo, donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; (4) -(CH₂)_q-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, donde q es 0; (5) -(CH₂)_r-C(O)R¹⁰, donde R¹⁰ es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆ y oxo, donde r es 0; (6) alquenilo C₂-C₆ no sustituido; (7) alquinilo C₂-C₆ no sustituido; (8) -OR⁸, donde R⁸ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido

25

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

11. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R¹ es fenilo sustituido con piperazinilo, donde el piperazinilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁-C₆ o cicloalquilos C₃-C₈, preferentemente alquilo C₁-C₆, más preferentemente, R¹ es fenilo sustituido con piperazinilo, el cual está sustituido opcionalmente con uno o más metilos o etilos, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35

12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 11, donde R¹ es fenilo sustituido con piperazinilo, donde el piperazinilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁-C₆, preferentemente R¹ es fenilo sustituido con piperazinilo, el cual está sustituido opcionalmente con uno o más metilos o etilos, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es pirazolilo, el cual está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

(1) alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, mercapto, halo, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -S(O)-(alquilo C₁-C₆);

(2) -(CH₂)_m-heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, donde m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

(3) -(CH₂)_p-cicloalquilo no sustituido, donde p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

(4) -(CH₂)_q-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

(5) -S(O)_nR⁹, donde R⁹ es alquilo C₁-C₆, y n es 1 o 2;

(6) -(CH₂)_r-C(O)R¹⁰, donde R¹⁰ es heterociclilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆ y oxo, donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

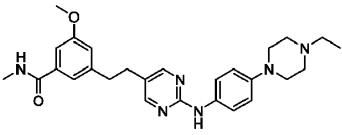
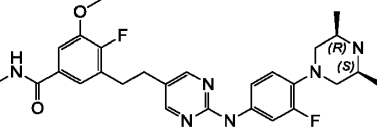
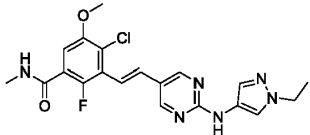
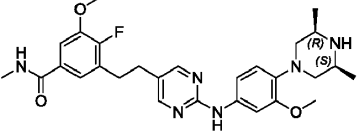
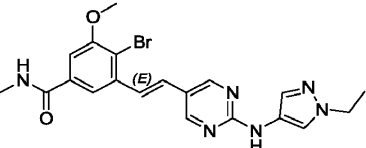
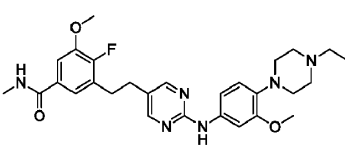
14. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R² se escoge entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con hidroxilo, o cicloalquilo C₃-C₈, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

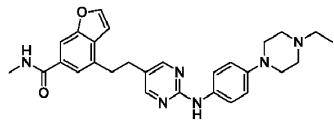
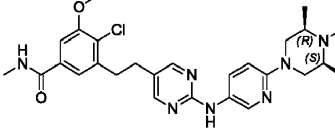
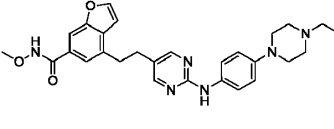
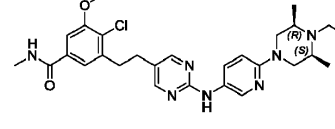
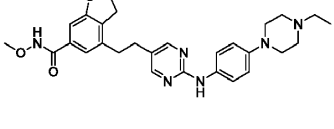
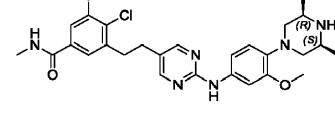
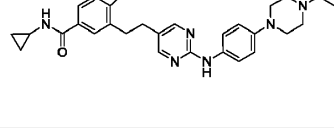
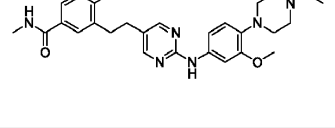
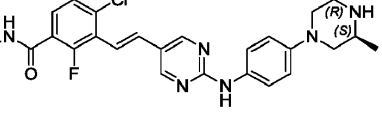
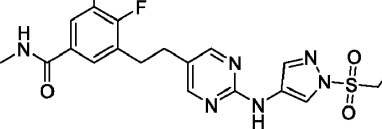
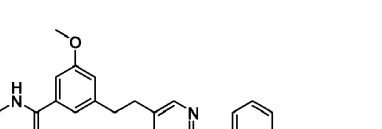
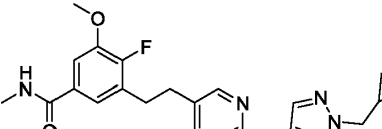


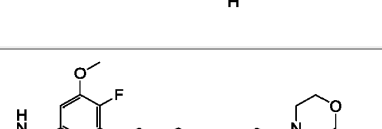

15. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 14, donde R² es metilo, etilo, metoxi, etoxi sustituido con hidroxilo, isopropoxi o ciclopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

16. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 13, donde R³, R⁴ se escogen independientemente entre hidrógeno, halógeno, -CN, o alquilo C₁-C₆ no sustituido, R⁵ es alquilo C₁-C₆, o R³ y R⁵ junto con el átomo de O al cual R⁵ se encuentra unido y el enlace entre ellos forman un anillo heterocíclico que contiene oxi de 5 o 6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

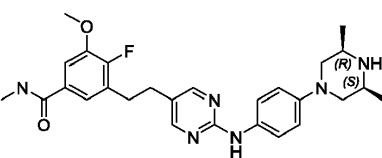
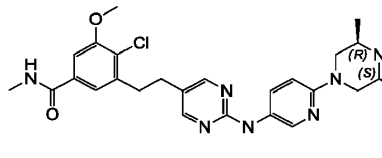
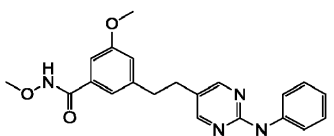
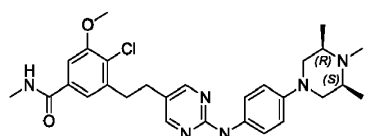
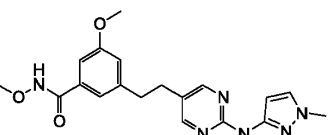
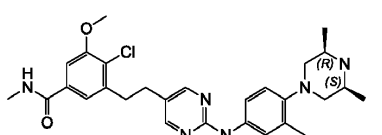
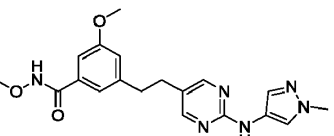
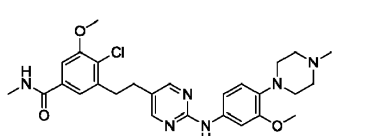
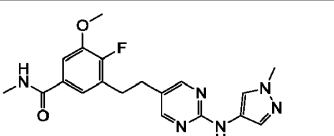
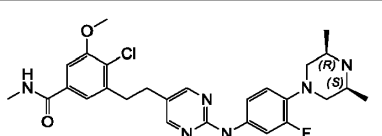
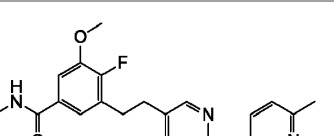
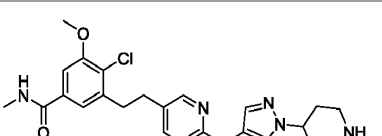

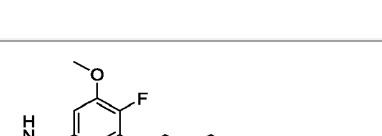
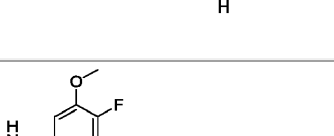
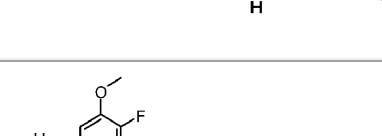
17. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R⁴ es hidrógeno, y R³ y R⁵ junto con el átomo de O al cual R⁵ se encuentra unido y el enlace entre ellos forman un anillo de furano o dihidrofurano, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

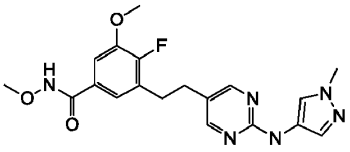
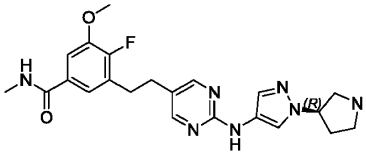
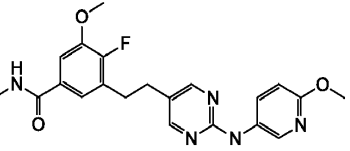
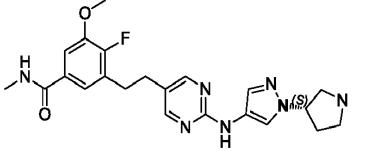
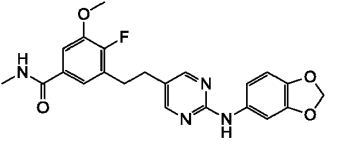
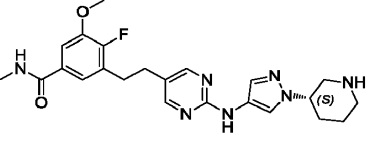
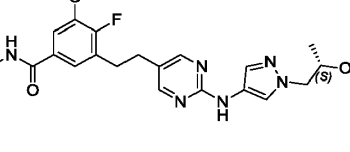
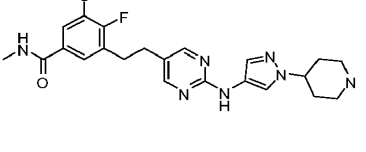
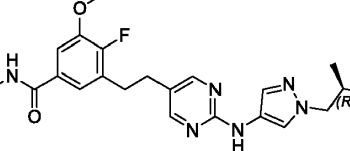
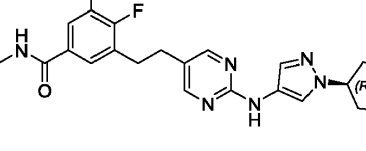
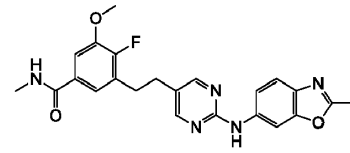
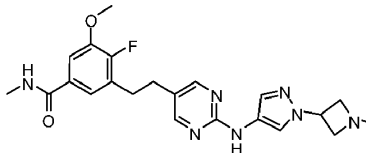
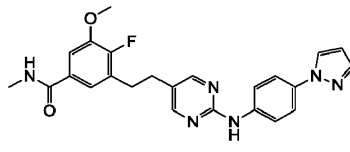
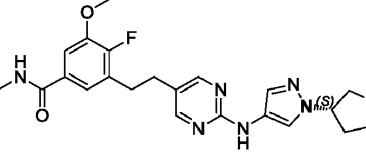
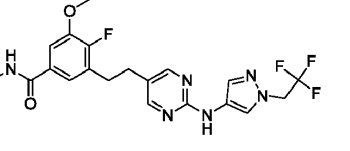
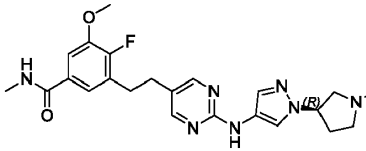
18. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre los Compuestos 1-228, 230-299 y 301-309:

1		155	
2		156	
3		157	

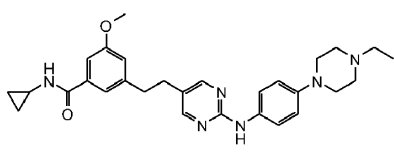
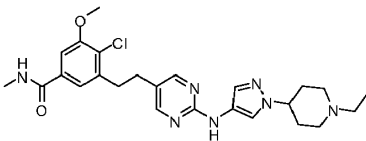
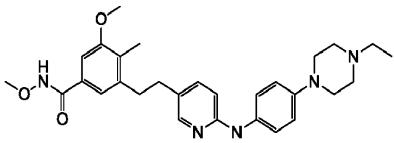
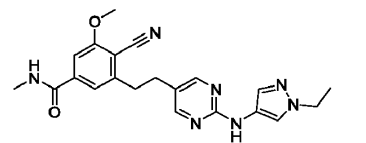
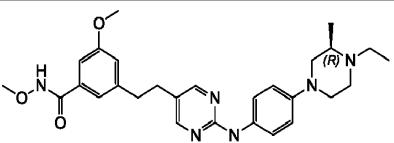
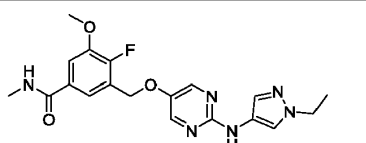
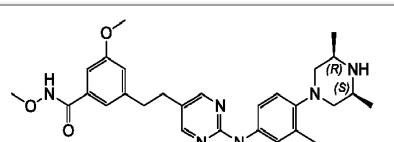
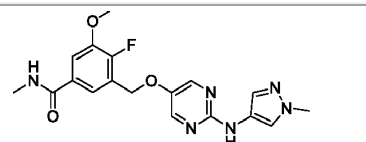
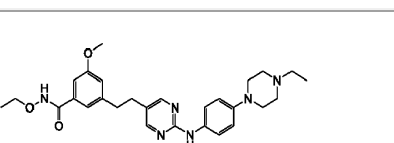
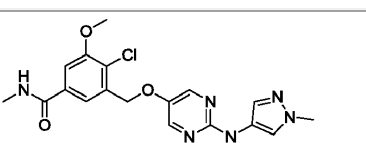
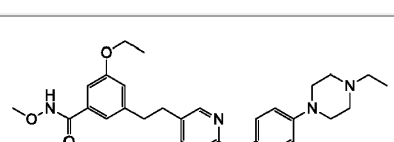
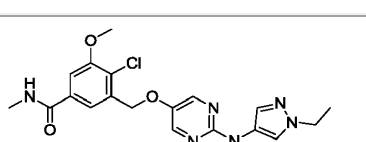
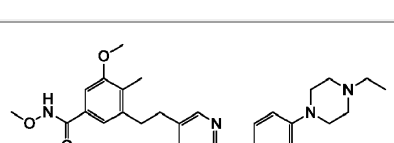
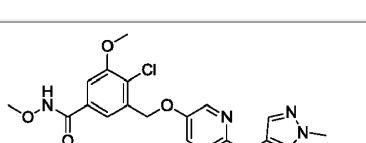
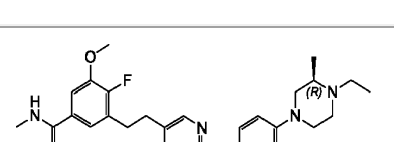
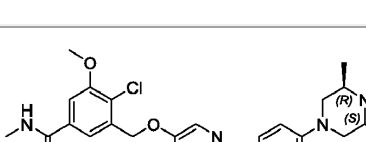
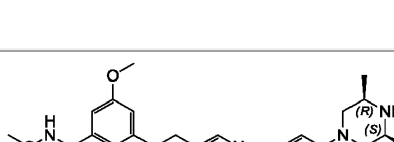
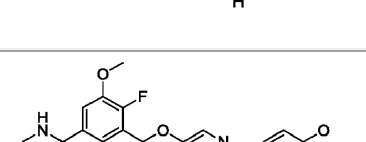
4		158	
5		159	
6		160	
7		161	
8		162	
9		163	
10		164	
11		165	

12		166	
13		167	
14		168	
15		169	
16		170	
17		171	
18		172	
19		173	

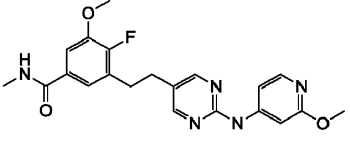
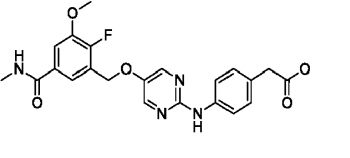
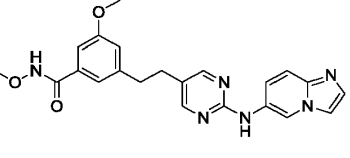
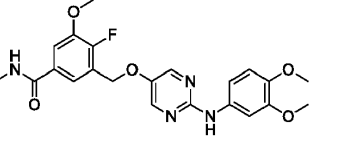
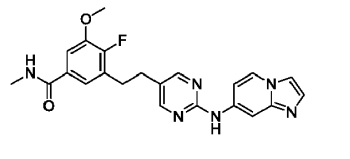
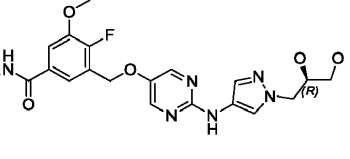
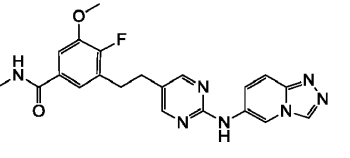
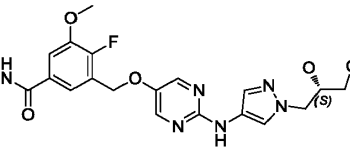
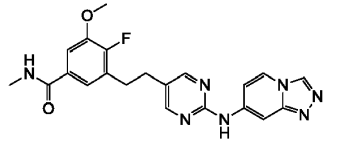
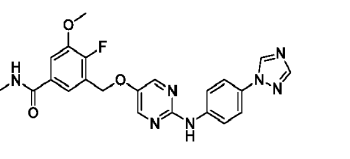
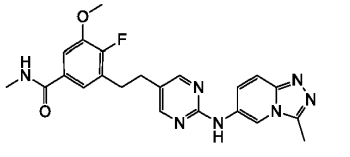
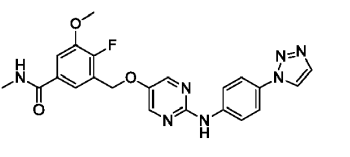
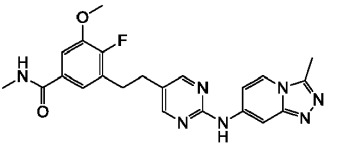
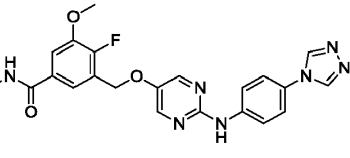
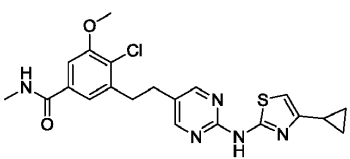
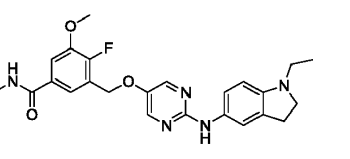
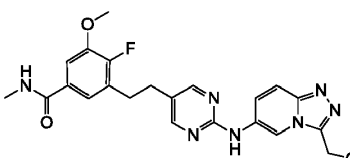
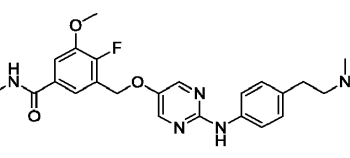
20		174	
21		175	
22		176	
23		177	
24		178	
25		179	
26		180	
27		181	

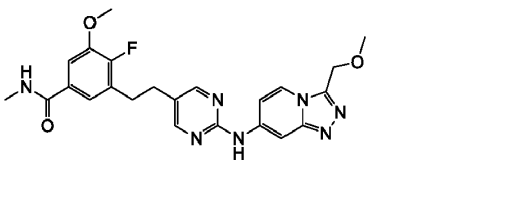
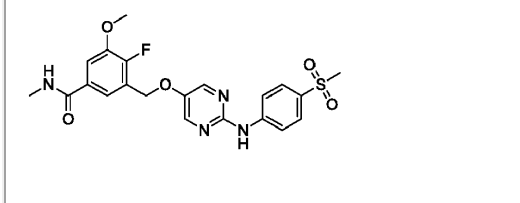
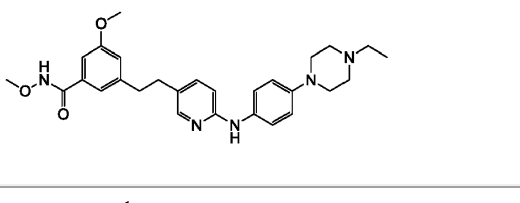
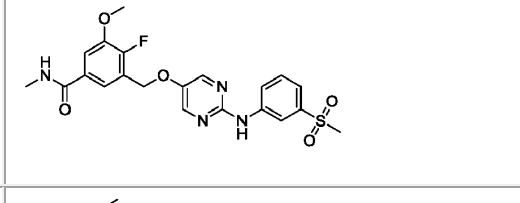
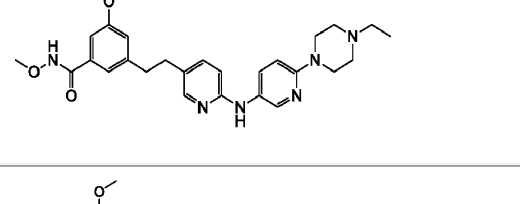
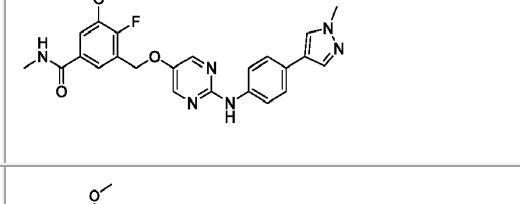
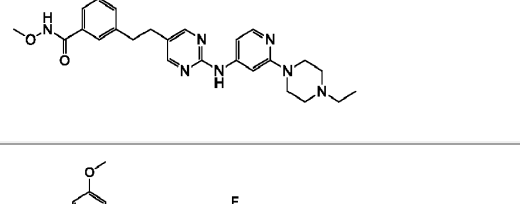
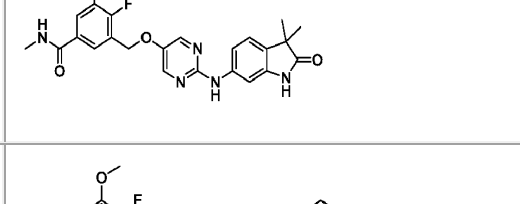
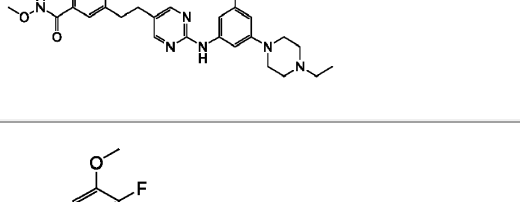
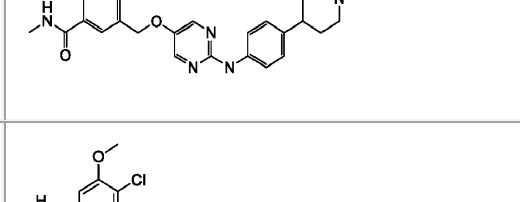
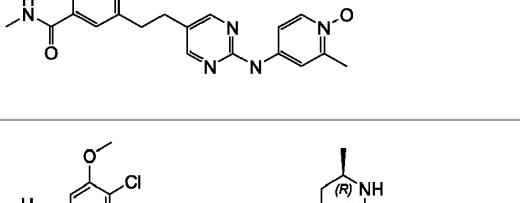
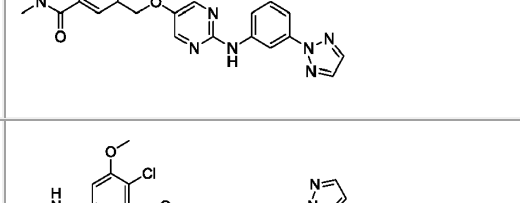
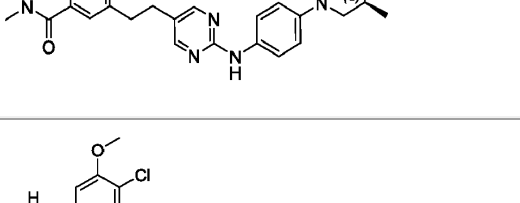
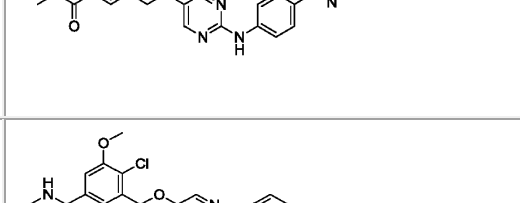
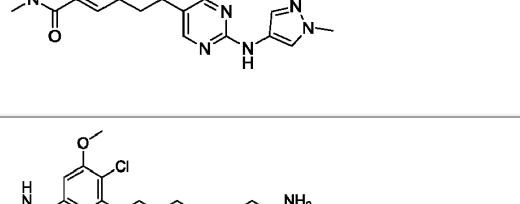
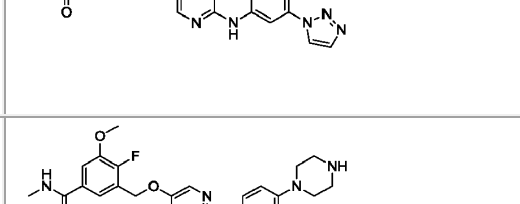
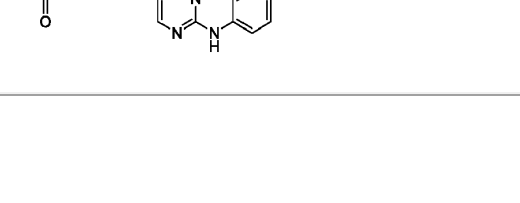
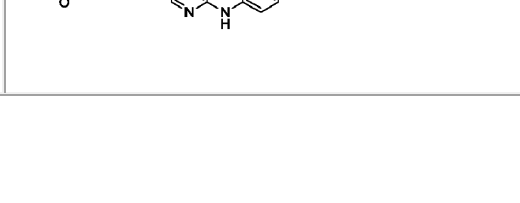
28		182	
29		183	
30		184	
31		185	
32		186	
33		187	
34		188	
35		189	

36		190	
37		191	
38		192	
39		193	
40		194	
41		195	
42		196	
43		197	
44		198	

45		199	
46		200	
47		201	
48		202	
49		203	
50		204	
51		205	
52		206	
53		207	

54		208	
55		209	
56		210	
57		211	
58		212	
59		213	
60		214	
61		215	
62		216	

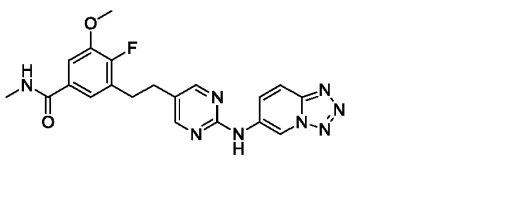
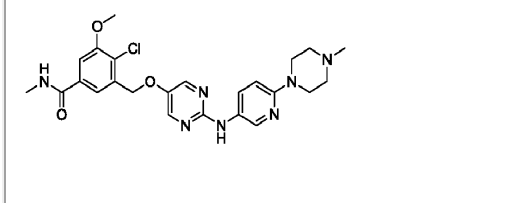
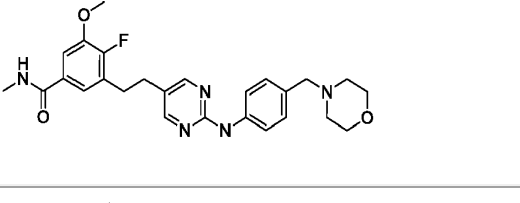
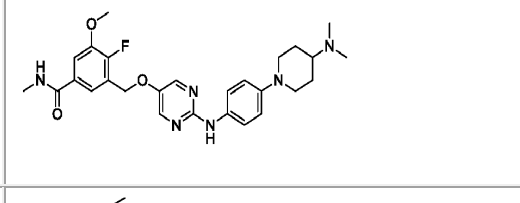
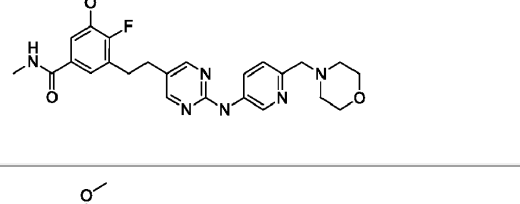
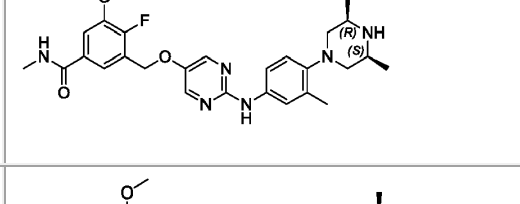
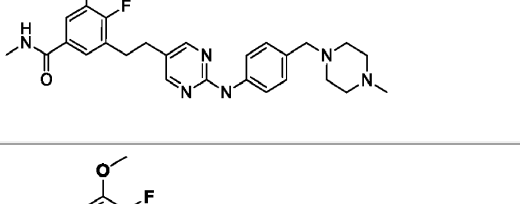
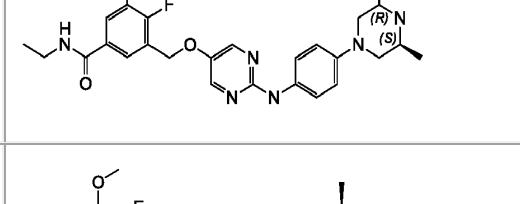
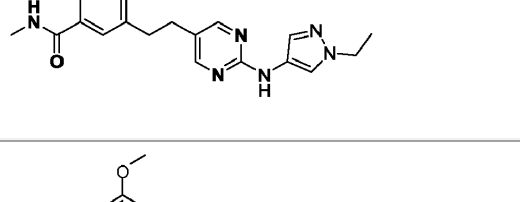
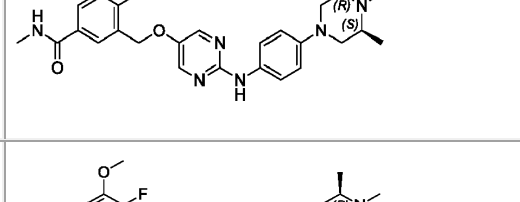
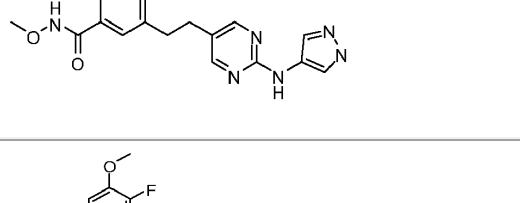
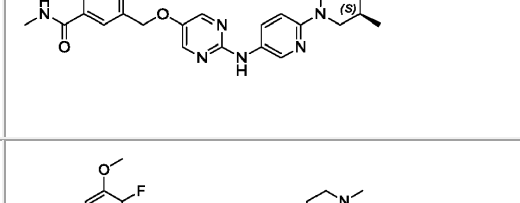
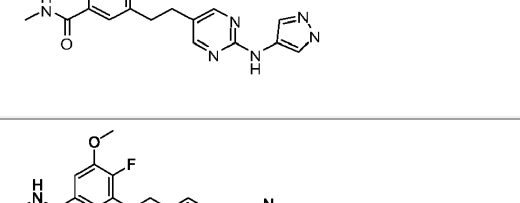
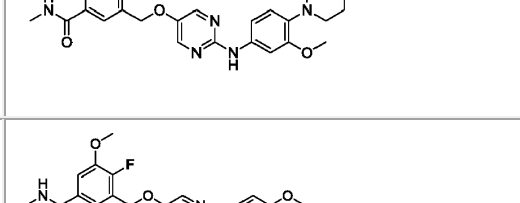
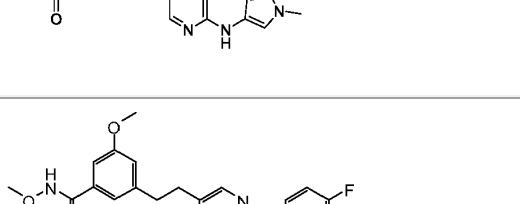
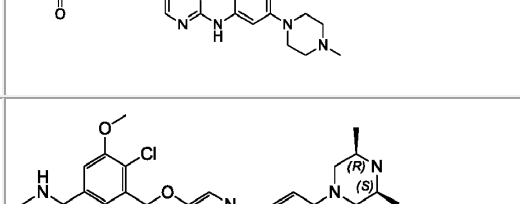
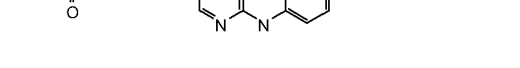
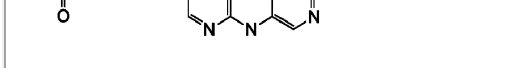
63		217	
64		218	
65		219	
66		220	
67		221	
68		222	
69		223	
70		224	
71		225	

72		226	
73		227	
74		228	
75		230	
76		231	
77		232	
78		233	
79		234	
80		235	

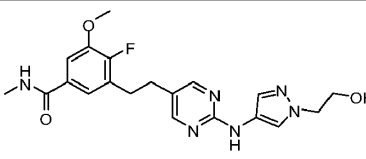
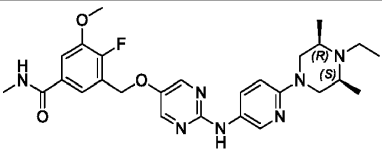
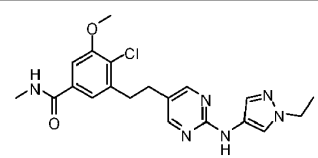
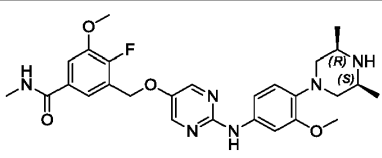
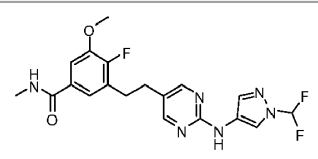
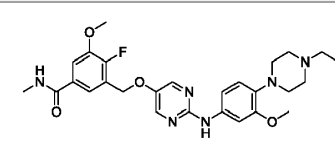
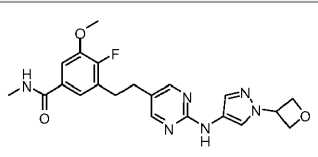
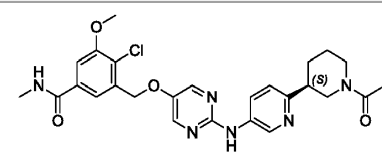
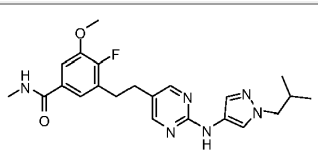
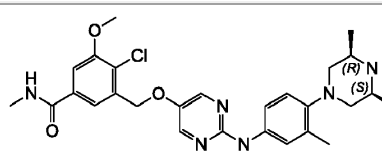
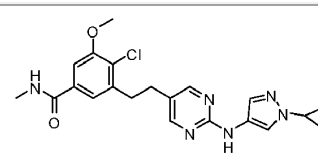
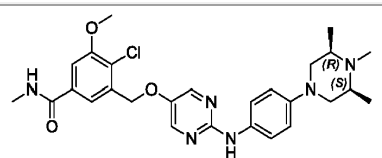
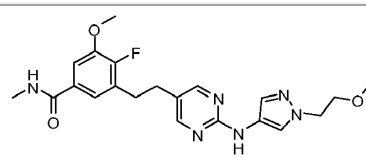
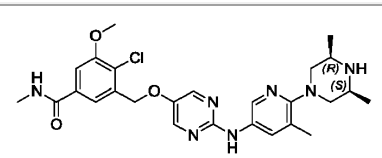
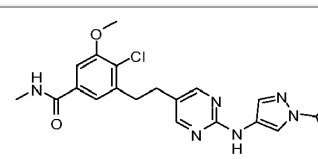
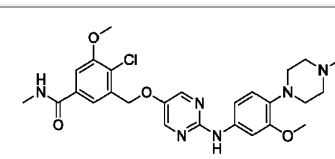
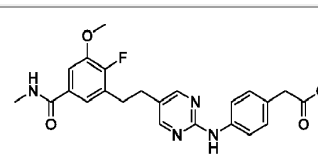
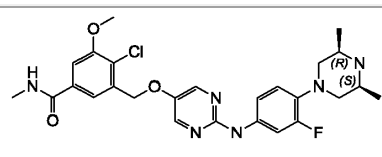
81		236	
82		237	
83		238	
84		239	
85		240	
86		241	
87		242	
88		243	
89		244	

90		245	
91		246	
92		247	
93		248	
94		249	
95		250	
96		251	
97		252	
98		253	

99		254	
100		255	
101		256	
102		257	
103		258	
104		259	
105		260	
106		261	
107		262	

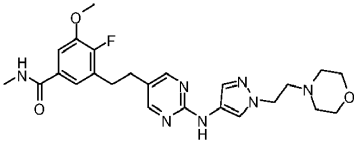
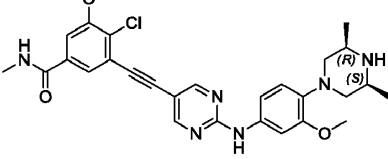
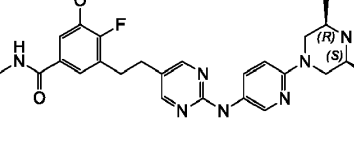
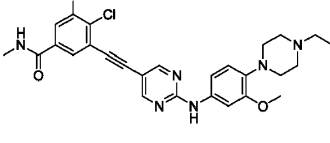
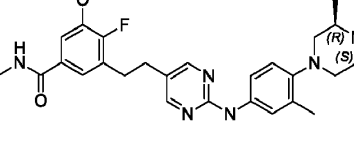
108		263	
109		264	
110		265	
111		266	
112		267	
113		268	
114		269	
115		270	
116		271	

117		272	
118		273	
119		274	
120		275	
121		276	
122		277	
123		278	
124		279	
125		280	

126		281	
127		282	
128		283	
129		284	
130		285	
131		286	
132		287	
133		288	
134		289	

135		290	
136		291	
137		292	
138		293	
139		294	
140		295	
141		296	
142		297	
143		298	

144		299	
145		301	
146		302	
147		303	
148		304	
149		305	
150		306	
151		307	

152		308	
153		309	
154			

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

19. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso como un medicamento.

5 20. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

21. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR, donde la enfermedad sensible a la inhibición de FGFR es cáncer.

10 22. El compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de endometrio o carcinoma de vejiga.