

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 525**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2012** **PCT/GB2012/000176**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012** **WO12110774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2012** **E 12705384 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019** **EP 2675794**

54 Título: **Inhibidores selectivos de FAK**

30 Prioridad:

17.02.2011 US 201161443773 P

15.08.2011 US 201161523489 P

23.12.2011 US 201161579729 P

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

11.09.2019

73 Titular/es:

CANCER THERAPEUTICS CRC PTY LIMITED
(100.0%)

4 Research Avenue
Bundoora, VIC 3083, AU

72 Inventor/es:

HOLMES, IAN PETER;
BERGMAN, YLVA;
LUNNISS, GILLIAN ELIZABETH;
NIKAC, MARICA;
CHOI, NEIL;
HEMLEY, CATHERINE FAE;
WALKER, SCOTT RAYMOND;
FOITZIK, RICHARD CHARLES;
GANAME, DANNY y
LESSENE, ROMINA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 724 525 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores selectivos de FAK

- 5 La presente invención se refiere a pirimidinas 2,4,5-substituidas *que* inhiben la Quinasa de Adhesión *Focal* (FAK), conocida también como proteína tirosina quinasa 2 (PTK2), y a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Esta divulgación también se refiere a un método de usar dichos compuestos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer.

10 Antecedentes

La migración celular direccional es importante en muchos procesos fisiológicos y patológicos incluyendo el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas, la angiogénesis, la invasión tumoral y la metástasis. La transducción de señales extracelulares, que estimulan a las células para que se muevan direccionalmente, puede inducirse por una serie de procesos que incluyen la unión de integrinas transmembrana a proteínas de la matriz extracelular y la acción de los factores de crecimiento (por ejemplo, EGF, IGF y VEGF) en los dominios extracelulares de sus receptores análogos.

La FAK es una tirosina quinasa no receptora que media señales tanto de integrinas transmembrana como de receptores de factores de crecimiento. Se ha notificado que FAK desempeña un papel central en la coordinación de estas diversas señales extracelulares, integrándolas en una manera que da como resultado un movimiento direccional de células a través de su ambiente externo (Tomar y Schlaepfer. *Current Opinion in Cell Biology*: 2009, 21, 676-683).

la agrupación de la integrina o la activación de un receptor del factor de crecimiento (por ejemplo EGFR, IGF-1R, Her2 y VEGFR) promueve la autofosforilación de FAK en Y397.

Y397 FAK fosforilada se une a continuación a c-Src (denominado en el presente documento Src) y Src media en la fosforilación de FAK en Y576 e Y577 se produce para dar lugar a un complejo FAK-Src activo. FAK-Src activa facilita a continuación la señalización mediante una serie de rutas bioquímicas que influyen en procesos tales como la adhesión celular, la migración, invasión, supervivencia celular, la proliferación, adquisición de resistencia a la quimioterapia y la metástasis (Brunton y Frame. *Current Opinion in Pharmacology*. 2008, 8, 437-432 y Chatzizacharias et al. *Expert Opinion in Therapeutic Targets*; 2007, 11(10), 1315-1328).

Adhesión celular

Los estudios funcionales que abordan el papel de FAK en la adhesión celular sugieren que contribuye tanto al ensamblaje de adhesión focal (Richardson y Parsons. *Nature*: 1996, 380, 538-540) como al cambio de adhesión focal (Fincham et al. *Oncogene*: 1995, 10(11), 2247-2252). La inhibición de la FAK por el ARNi en líneas celulares tanto humanas como de ratón, que da como resultado una disminución de los niveles de proteína FAK, se ha demostrado que reduce la adhesión celular a una placa recubierta de fibronectina/laminina *in vitro* (Tsutsumi et al. *International Journal of Oncology*: 2008, 33(1), 215-224).

Migración celular

Hay pruebas sólidas de que FAK es un regulador clave de la migración celular (Angelucci y Bologna. *Current Pharmaceutical Design*: 2007, 13, 2129-2145 y Mitra et al. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2005, 6, 56-68). Las células derivadas de embriones de ratón FAK -/- presentan una migración reducida como resultado de un cambio perjudicial en la capacidad de adhesión (Ilic et al. *Nature*: 1995, 377, 539-544). Por otra parte, el desplazamiento de FAK desde las adhesiones focales reduce la migración celular (Gilmore y Romer. *Molecular Biology of the Cell*: 1996, 7(8), 1209-1224), mientras que la sobreexpresión en células CHO estimula la migración (Cary et al. *Journal of Cell Science*: 1996, 7, 1787-1794). Además, la inhibición de la FAK por el ARNi en líneas celulares tanto humanas como de ratón, que da como resultado una disminución de los niveles de proteína FAK, ha mostrado reducir la migración celular en un ensayo de migración haptotáctico *in vitro* (Tsutsumi et al. *International Journal of Oncology*: 2008, 33(1), 215-224).

Invasión celular

Se ha demostrado que la activación de FAK mejora el comportamiento invasivo degradante de la matriz. La señalización de FAK-Src a través de la proteína de susceptibilidad a la apoptosis celular (CAS) (Liao et al. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*: 2008, 27:15) conduce a la expresión de metaloproteasas de matriz (MMP), incluyendo MMP2 y MMP9. La activación de FAK-Src promueve también la expresión de la superficie celular de MMP14 mediante la fosforilación de la endofilina A2. La MMP14 activa entonces la MMP2 por escisión de pro-MMP2 a su forma activa (Siesser y Hanks. *Clinical Cancer Research*: 2006, 12(11), 3233-3237). Las células cancerosas altamente invasivas forman protrusiones de membrana degradantes de la matriz extracelular especializadas ricas en actina conocidas como invadopodios que son ricas en proteasas que degradan la matriz, tales como las MMP. Tanto FAK como Src han demostrado ser instrumentales en la formación de invadopodios (Chan et

al. Journal of Chemical Biology: 2009, 185(2), 357-370).

Supervivencia celular

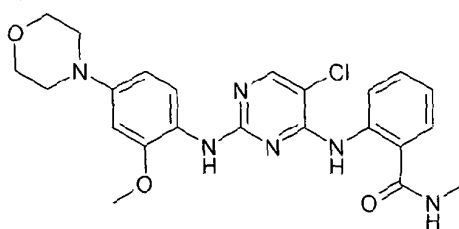
- 5 Se ha demostrado que FAK desempeña un papel importante en la supervivencia celular. Se ha demostrado que la activación de FAK da como resultado la supresión de anoikis (apoptosis en respuesta a un entorno de matriz extracelular inadecuado) (Frisch et al Journal of Cell Biology. 1996, 134(3), 793-799 y Xu et al Cell Growth and Differentiation. 1996, 7(4), 413-418). Los estudios han demostrado que la FAK activa múltiples vías descendentes para suprimir el anoikis tanto en los fibroblastos como en las células epiteliales (Zouq et al. Journal of Cell Science: 2008, 122, 357-367). En las células de la cripta intestinal humana, la señalización a través de la asociación de FAK con la integrina $\beta 1$ y la posterior unión con Src regula positivamente la expresión de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-X_L y Mcl-1 a través de la señalización de PI3-K/Akt-1. La señalización de PI3-K/Akt-1 también regula negativamente la expresión de los activadores pro-apoptóticos Bax y Bak, causa la fosforilación del sensibilizador pro-apoptótico Bad y antagoniza la activación de p38 β . La disociación de FAK/Src da como resultado una activación sostenida/mejorada de p38 β que es un impulsor de apoptosis/anoikis (Bouchard et al. Apoptosis: 2008, 13, 531-542).

Proliferación celular

- 20 La reducción en la expresión de la integrina FAK o $\beta 1$ y, por lo tanto, la interrupción del eje de señalización $\beta 1$ -FAK da como resultado una disminución de la proliferación inicial de células micro-metastásicas distribuidas en el pulmón. Al usar células D2 cultivadas en 3D, se observó una fuerte correlación entre la fosforilación y la capacidad proliferativa de FAK Y397 y Y861 (Shibue y Weinberg. PNAS 2009, 106(25), 10290-10295). Se ha demostrado que las células HL-60, transfectadas para expresar en exceso FAK, se duplican a una velocidad 1,5 veces más rápida que las células HL-60 de control. Los estudios desvelaron una marcada inducción de la expresión de ciclina D3 y la actividad de CDK en las células que expresan en exceso FAK. La activación de la señalización de PI3-K/Akt-1, un proceso asociado con la activación de FAK en varios estudios, se identificó como una causa probable de la expresión/activación de ciclina (Yamamoto et al. Cellular Signaling: 2003, 15, 575-583).

Adquisición de resistencia a la quimioterapia

- 30 La exposición de la línea celular OAW42 de cáncer de ovario sensible al cisplatino a ciclos repetidos de tratamiento con cisplatino y la recuperación posterior dio como resultado la formación de células OAW42-R resistentes a la quimioterapia. Los estudios dirigidos a identificar la causa de esta resistencia a la quimioterapia revelaron que la FAK era constitutivamente activa tanto en las células sensibles como en las resistentes a la quimioterapia. Sin embargo, la inhibición de la fosforilación de Y397 FAK se indujo por tratamiento con cisplatino en las células OAW42 pero no en las células OAW42-R (Poulain y colaboradores. Gynaecologic oncology: 2006, 101, 507-519). Los efectos de la inhibición de la FAK en la resistencia a la quimioterapia también se han estudiado *in vitro* e *in vivo* usando el inhibidor de FAK TAE226, en solitario y junto con docetaxel, en las líneas celulares de cáncer de ovario sensibles a taxano (SKOV3ip1 y HeyA8) y resistentes a taxano (HeyA8-MDR). TAE226 tiene la estructura:



- y se describe en los documentos WO 2004/080980 y WO 2005/016894. *In vitro*, TAE226 inhibió la fosforilación de FAK en los sitios Y397 e Y861, inhibió el crecimiento celular en una manera dependiente del tiempo y la dosis, y potenció la inhibición del crecimiento mediada por docetaxel en 10 y 20 veces en las líneas de células sensibles a taxanos y resistentes a taxanos, respectivamente. *In vivo*, la inhibición de FAK por TAE226 redujo significativamente la carga tumoral en los modelos HeyA8, SKOV3ip1 y HeyA8-MDR (46-64 %) en comparación con los controles tratados con vehículo. Sin embargo, la mayor eficacia se observó con la administración simultánea de TAE226 y docetaxel en los tres modelos (reducción del 85-97 %). Además, TAE226 junto con docetaxel prolongó significativamente la supervivencia en ratones portadores de tumores (Halder et al. Cancer Res: 2007, 67(22), 10976-10983).

Potencial metastásico

- 55 Varios estudios han examinado el papel de los niveles de proteína FAK y su relación con la progresión tumoral en modelos animales. En un modelo de carcinogénesis de piel de ratón utilizando ratones FAK +/-, la expresión reducida de la proteína FAK se correlacionó con una menor formación de papiloma (46 %), en comparación con los ratones del control silvestres FAK +/+ (McLean et al. Cancer Research: 2001, 61, 8385-8389). Usando células de carcinoma de mama humano, los investigadores demostraron que las células tratadas con ARNip de FAK fueron inhibidas de la

metástasis al pulmón después de la implantación ortotópica en ratones alotímicos (Benlimame et al. Journal of Cell Biology: 2005, 171,505-516). Experimentos similares con ARN usando la región de la horquilla corta (ARNhc) contra FAK en células 4T1 de carcinoma de mama de ratón dieron como resultado una inhibición de la metástasis en los pulmones después de la implantación ortotópica en las almohadillas mamarias (Mitra et al. Oncogene: 2006, 25, 4429-4440). la inhibición de FAK por la expresión negativa dominante en células 4T1 de carcinoma de mama de ratón redujo el crecimiento tumoral y la angiogénesis en ratones (Mitra et al. Oncogene: 2006, 25, 5969-5984). El uso de un sistema de recombinación Cre/loxP para interrumpir la función de FAK en el epitelio mamario de un modelo transgénico de cáncer de mama ha demostrado que la expresión de FAK es necesaria para la transición de las hiperplasias preneoplásicas a carcinomas y sus metástasis posteriores. La disminución observada en la progresión tumoral se correlacionó adicionalmente con la proliferación epitelial mamaria alterada, lo que sugiere que la FAK desempeña un papel crítico en la progresión tumoral mamaria (Lahlou et al. PNAS USA: 2007, 104(51), 20302-20307).

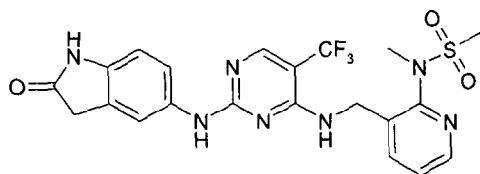
De acuerdo con las anteriores observaciones, la expresión en exceso del ARNm de FAK y/o la proteína se ha notificado en numerosos cánceres humanos incluyendo el cáncer colorrectal (de Heer. European Journal of Surgical Oncology: 2008, 34(11), 1253-1261), cáncer de próstata (Tremblay, L., W. Hauck, et al. International Journal of Cancer: 1996, 68(2), 164-171), cáncer de mama (Watermann et al. British Journal of Cancer 2005, 93(6), 694-698) y melanomas (Hess et al. Cancer Research: 2005, 65(21), 9851-60). Además, la expresión en exceso de FAK se correlaciona frecuentemente con fenotipos más agresivos de estos cánceres.

Por lo tanto, hay pruebas sólidas que sugieren que un inhibidor de FAK tendría una aplicación para la reducción de la adhesión celular, migración celular, invasión celular, proliferación celular y resistencia a la quimioterapia. Además, un inhibidor de FAK tendría aplicabilidad para inducir la apoptosis de células en entornos de matrices extracelulares inadecuados y reducir la angiogénesis.

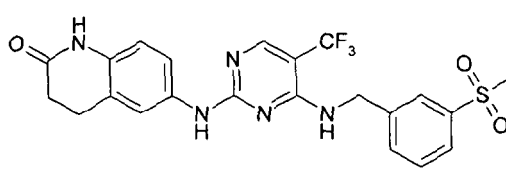
Un compuesto que es un inhibidor selectivo de FAK permitiría el direccionamiento de rutas biológicas específicas, sin algunas características potenciales producidas por la inhibición de algunas dianas, tales como otras proteína quinasas.

Por consiguiente, los compuestos que inhiben selectivamente FAK serían útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer.

Los dos compuestos que se informa que inhiben FAK son PF-562.271 y PF-573.228.



PF-562,271



PF-573,228

PF-562.271 se describe en los documentos WO2004/056786, WO2004/056807, WO2005/023780, WO2007/063384 y Roberts et al. Cancer Res 2008, 68(6), 1935-1944.

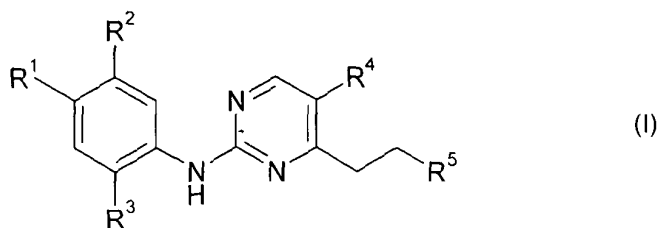
PF-573.228 se describe en Slack-Davis et al. J. Biol. Chem. 2007, 282(20), 14845-14852.

Además de estos compuestos descritos específicamente, se divulgan más clases de inhibidores de FAK en los documentos WO2008/129380, WO2008/115369, WO2009/105498, US2010/113475, WO2009/143389, WO2009/071535, WO2010/055117, WO2010/058030, WO2010/058032, WO2007/140222 y WO2009/024332.

Sumario de la invención

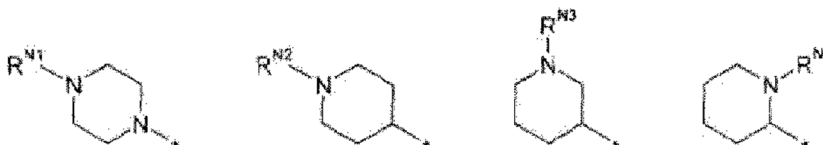
Los presentes inventores han descubierto una clase concreta de compuestos que son eficaces como inhibidores selectivos de FAK. Estos compuestos pueden presentar selectividad para FAK sobre quinasas tales como IGF-1R (Receptor del factor 1 de crecimiento análogo a insulina), IR (receptor de la insulina) y CDK (quinasas dependientes de ciclinas), así como sobre estas quinasas, tal como VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Además, los compuestos de la invención pueden tener una selectividad mejorada para la inhibición de las enzimas del citocromo p450, específicamente las isoformas 2C9 y 3A4. Además, los compuestos de la invención pueden ser menos propensos a la formación de aductos con glutatión.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la siguiente fórmula (I):



en la que:

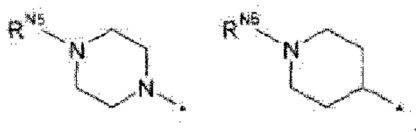
5 R^1 se selecciona de: H y



en la que:

10 R^{N1} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} y $C(=O)Me$
 R^{N2} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} y $C(=O)Me$
 R^{N3} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} y $C(=O)Me$
 R^{N4} se selecciona entre H y CH_3 ;

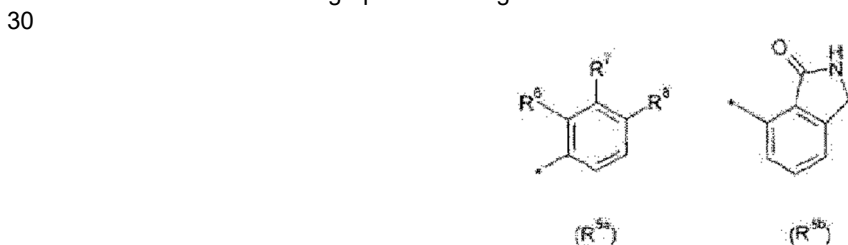
15 R^2 se selecciona de H y



20 en el que;

R^{N5} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} y $C(=O)Me$;
 R^{N6} se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} y $C(=O)Me$;

25 y en el que solamente uno de R^1 y R^2 es H;
 R^3 se selecciona entre O-alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2} , halo, ciano, donde el grupo alquilo C_{1-2} puede estar sustituido por uno o más grupos fluoro.
 R^4 se selecciona entre CF_3 , halo, CF_2H y CN ; y
 R^5 se selecciona de grupos de las siguientes fórmulas:



en la que:

R^6 se selecciona entre H, $(CHR^{C1})_{n1}C(O)N(R^{N7})Z^1$ y $(CH_2)_{n2}C(O)OZ^2$; en la que:

35 $n1$ es 1;
 R^{C1} es H o Me;
 R^{N7} es H o CH_3 ;
 Z^1 es H, CH_3 u OCH_3 ;
40 $n2$ es 1; y
 Z^2 es CH_3 ;

y donde solamente uno de R^{N7} y Z^1 puede ser CH_3 ,
 R^7 se selecciona entre H, y $(CH_2)_{m1}C(O)N(R^{M1})Y^1$, en la que:

$m1$ es 0 o 1;
 R^{M1} es H; y
 Y^1 es H, Me u OCH_3 ;

y solamente uno de R^6 y R^7 es H; y
 R^8 es H o, cuando R^7 es $C(=O)NH_2$, R^8 se selecciona entre H y alquilo C_{1-2} .

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto del primer aspecto y un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto del primer aspecto para su uso en un método de terapia.

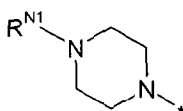
Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto del primer aspecto para su uso en el método de tratamiento del cáncer.

Cada uno de los grupos R^1 a R^8 se describirá con más detalle a continuación.

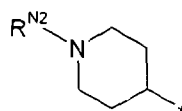
R^1
 R^1 puede tener una de las siguientes estructuras:



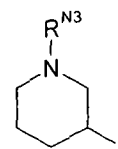
(R^{1a})



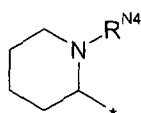
(R^{1b})



(R^{1c})



(R^{1d})



(R^{1e})

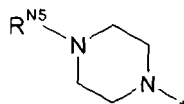
Cuando R^1 es H, R^2 (descrito a continuación) no es H.

Cada uno de R^{N1} , R^{N2} y R^{N3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-3} (es decir, metilo, etilo, prop-1-ilo y prop-2-ilo) y $C(=O)Me$ y R^{N4} se selecciona entre cualquiera de H o metilo.

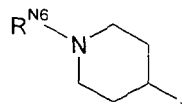
R^2
 R^2 puede tener una de las siguientes estructuras:



(R^{2A})



(R^{2B})



(R^{2C})

Cuando R^2 es H, R^1 (descrito anteriormente) no es H.

R^{N5} y R^{N6} se seleccionan de manera independiente entre H, alquilo C_{1-3} (es decir, metilo, etilo, prop-1-ilo y prop-2-ilo) y $C(=O)Me$.

R^3
 R^3 se selecciona entre O-alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2} , halo, ciano, donde el grupo alquilo puede estar sustituido por uno o más grupos fluoro. Por lo tanto, R^3 puede ser:

a) halo: F, Cl, Br, I;

b) ciano: CN

c) alquilo C₁₋₂, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fluoro: CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CHFCH₃, CHFCH₂F, CHFCHF₂, CHFCHF₃, CF₂CH₃, CF₂CH₂F, CF₂CHF₂, CF₂CF₃;

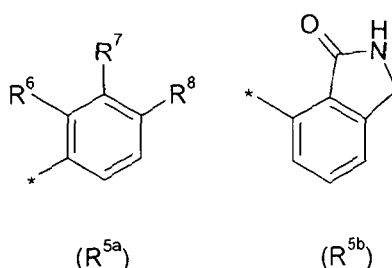
d) O-alquilo C₁₋₂, en los que el grupo alquilo C₁₋₂ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos fluoro: O-CH₃, O-CH₂F, O-CHF₂, O-CF₃, O-CH₂CH₃, O-CH₂CH₂F, O-CH₂CHF₂, O-CH₂CF₃, O-CHFCH₃, O-CHFCH₂F, O-CHFCHF₂, O-CHFCHF₃, O-CF₂CH₃, O-CF₂CH₂F, O-CF₂CHF₂, O-CF₂CF₃.

R^4

R^4 se selecciona entre CF₃, halo (es decir F, Cl, Br, I), CF₂H y CN. En algunas realizaciones, el grupo halo es cualquiera de Cl o Br.

R^5

R^5 se selecciona de grupos de las siguientes fórmulas:



R^6

R^6 se selecciona entre H, (CHR^{C1})_{n1}C(O)N(R^{N7})Z¹ y (CH₂)_{n2}C(O)OZ²; en la que:

n1 es 1;

R^{C1} es H o Me;

R^{N7} es H o CH₃;

Z¹ es H, CH₃ u OCH₃;

n2 es 1; y

Z² es CH₃;

en la que solamente uno de R^{N7} y Z¹ puede ser CH₃.

Cuando R⁶ es H, R⁷ (descrito a continuación) no es H.

Si R⁶ es (CHR^{C1})_{n1}C(O)N(R^{N7})Z¹, puede seleccionarse entre: CH₂C(O)NH₂, CH₂C(O)NHCH₃, CH₂C(O)NHOCH₃, CH₂C(O)NCH₃OCH₃, CHCH₃C(O)NH₂, CHCH₃C(O)NHCH₃, CHCH₃C(O)NHOCH₃ y CHCH₃C(O)NCH₃OCH₃.

Si R⁶ es (CH₂)_{n2}C(O)OZ², es CH₂C(O)OCH₃.

R^7

H, y (CH₂)_{m1}C(O)N(R^{M1})Y¹, en la que:

m1 es 0 o 1;

R^{M1} es H; y

Y¹ es H, Me u OCH₃;

Cuando R⁷ es H, R⁶ (descrito anteriormente) no es H.

Cuando R⁷ es (CH₂)_{m1}C(O)N(R^{M1})Y¹, puede seleccionarse entre C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)NHOCH₃, CH₂C(O)NH₂, CH₂C(O)NHCH₃ y CH₂C(O)NHOCH₃.

R^8

R⁸ es H, excepto cuando R⁷ es C(=O)NH₂, puede ser, como alternativa, alquilo C₁₋₂, es decir metilo o etilo.

Otras formas incluidas

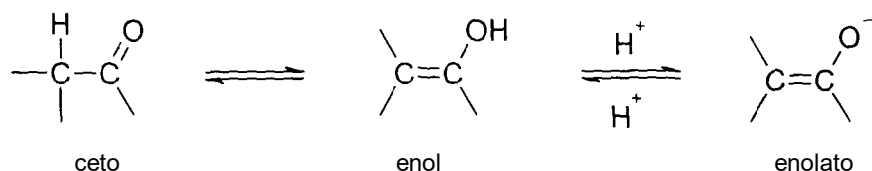
Se incluyen en lo anterior las formas iónicas, salinas y de solvato bien conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO⁻), así como una sal o solvato de los mismos. De forma análoga, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N⁺HR¹R²), así como una sal o un solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de clorhidrato. De forma análoga, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O⁻), así como una sal o solvato de los mismos.

Isómeros, sales y solvatos

Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas concretas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, formas *cis* y *trans*; formas *E* y *Z*; formas *c*, *t*, y *r*; formas *endo* y *exo*; formas *R*, *S* y *meso*; formas *D* y *L*; formas *D* y *L*; formas (+) y (-); formas *ceto*, *enol* y *enolato*; formas *sin* y *anti*; formas *sinclinal* y *anticlinal*; formas α y β ; formas *axiales* y *ecuatoriales*; formas *barco*, *silla*, *torsión*, *sobre*, y *media silla*; y combinaciones de las mismos, en lo sucesivo en el presente documento denominadas en su conjunto como "isómeros" (o "formas isoméricas").

Cabe destacar que, excepto como se analiza a continuación para formas tautómeras, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De forma análoga, una referencia al ortoclorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, el metaclorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir también las formas estructurales isoméricas comprendidas en esta clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye *n*-propilo e iso-propilo; butilo incluye *n*-, iso-, *sec*-, y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y parametoxifenilo).

La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas *ceto*, *enol* y *enolato*, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: *ceto/enol* (ilustrado a continuación), *imina/enamina*, *amida/imino alcohol*, *amidina/amidina*, *nitroso/oxima*, *tiocetona/enetiolo*, *N-nitroso/hiroxiazolo* y *nitro/aci-nitro*.



Cabe destacar que en el término "isómero" están incluidos de forma específica los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye todas las mencionadas formas isoméricas, incluyendo (total o parcialmente) mezclas racémicas y otras mezclas de las mismas. Los métodos de preparación (p. ej., síntesis asimétrica) y separación (p. ej., cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas se conocen en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en el presente documento o los métodos conocidos, de una manera conocida.

A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, salinas y de solvato del mismo, por ejemplo, como se describe a continuación.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge et al. J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, iones de metales alcalinos, tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalinotérreos, tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} y otros cationes tales como Al^{3+} . Los Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, ion amonio (es decir, NH_4^+) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Ejemplos de algunos iones amonio sustituido adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, los obtenidos a partir de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso. Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, los obtenidos a partir de los ácidos orgánicos siguientes: acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, palmítico, láctico, málico, pamoico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, aspártico, benzoico, cinámico, pirúvico, salicílico, sulfanílico, 2-

acetioxibenzoico, fumárico, fenilsulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, pantoténico, isetiónico, valérico, lactobiónico, y glucónico. Los ejemplos de aniones poliméricos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, los obtenidos a partir de los ácidos poliméricos siguientes: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto activo. En el presente documento el término "solvato" se usa en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo compuesto activo, sal del compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede definir oportunamente como un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

Selectividad

La selectividad de los compuestos para inhibir FAK sobre las otras quinasas tales como VEGFR1, VEGFR2 y/o VEGFR3, IGF-1R, IR y CDK puede demostrarse mediante resultados de ensayos bioquímicos (véase, por ejemplo, el ensayo de las quinasas FAK y los ensayos de VEGFR3 descritos a continuación).

La selectividad de los compuestos para FAK sobre la inhibición de las enzimas del citocromo p450, específicamente las isoformas 2C9 y 3A4, se puede determinar usando ensayos de inhibición normalizados.

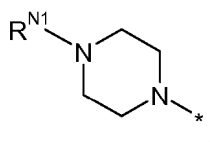
Cómo de propensos pueden ser los compuestos de la invención a la formación de aductos con glutatión puede determinarse mediante el protocolo descrito en Walker, et al. *Biorg. Med. Chem. Letts.* 2008, 18, 6071-6077.

La selectividad de los compuestos para inhibir FAK sobre las otras enzimas puede expresarse como relación de otra inhibición de la enzima (CI_{50}) con la inhibición de la FAK (CI_{50}). Por ejemplo, para determinar la selectividad de un compuesto para inhibir FAK sobre VEGFR3, la CI_{50} del compuesto de VEGFR3 se dividió por la CI_{50} de FAK para dar una relación. Cuanto mayor es la relación, más selectivo es el compuesto.

Realizaciones adicionales

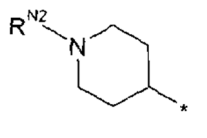
Las siguientes realizaciones y preferencias pueden combinarse entre sí según sea adecuado.

En algunas realizaciones, R^2 es H y R^1 es:



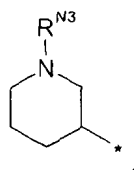
en la que R^{N1} se selecciona de H, alquilo C_{1-3} (es decir, metilo, etilo, prop-1-ilo y prop-2-ilo) y $C(=O)Me$. En algunas de estas realizaciones, puede preferirse que R^{N1} sea $C(=O)Me$. En otras de estas realizaciones, puede preferirse que R^{N1} sea H, metilo o etilo. Además, en estas realizaciones, puede preferirse que R^{N1} sea H.

En otras realizaciones, R^2 es H y R^1 es:



en la que R^{N2} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} (es decir, metilo, etilo, prop-1-ilo y prop-2-ilo). En estas realizaciones, puede preferirse que R^{N2} se seleccione entre H y metilo. En estas realizaciones, puede también preferirse que R^{N2} sea etilo.

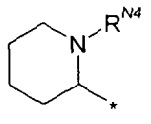
En otras realizaciones, R^2 es H y R^1 es:



en donde R^{N3} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} (es decir metilo, etilo, prop-1-ilo y prop-2-ilo). En estas realizaciones, puede preferirse que R^{N3} se seleccione entre H y metilo.

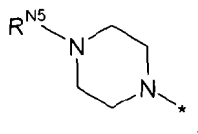
En otras realizaciones, R^2 es H y R^1 es:

5



en la que R^{N4} se selecciona entre H y metilo. En estas realizaciones, puede preferirse que R^{N4} sea H.

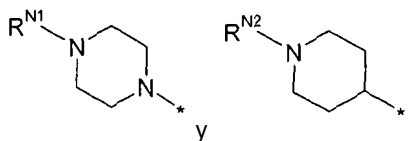
10 En algunas realizaciones, R^1 es H y R^2 es:



donde R^{N5} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} (es decir, metilo, etilo, prop-1-ilo y prop-2-ilo). En estas realizaciones, puede preferirse que R^{N5} se seleccione entre H y metilo.

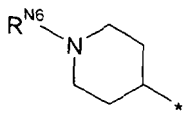
15

Puede preferirse que R^1 se seleccione entre:



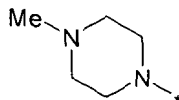
20

En algunas realizaciones. R^1 es H y R^2 es:



25 donde R^{N6} se selecciona entre H y alquilo C_{1-3} (es decir, metilo, etilo, prop-1-ilo y prop-2-ilo). En estas realizaciones, puede preferirse que R^{N6} se seleccione entre H y metilo.

Puede preferirse además que R^1 sea H y R^2 sea:



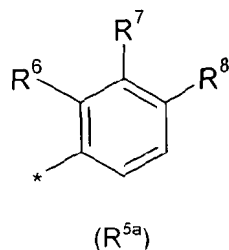
30

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre F, Me, Et, OMe y OCF_3 . En algunas de estas realizaciones, R^3 es OMe.

35 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona entre CF_3 , Cl, Br, CF_2H , y CN.

En realizaciones adicionales, R^4 se selecciona entre CF_3 , Cl y CF_2H . En realizaciones adicionales, R^4 se selecciona entre CF_3 y Cl. Puede preferirse que R^4 sea CF_3 .

40 En algunas realizaciones, puede preferirse que R^5 sea un grupo de las siguientes fórmulas:



En algunas realizaciones, R⁷ es H y R⁶ es (CHR^{C1})_{n1}C(O)N(R^{N7})Z¹.

- 5 En realizaciones adicionales, R⁷ es H y R⁶ se selecciona entre CH₂C(O)NH₂, CH₂C(O)NHCH₃, CHCH₃C(O)NH₂ y CHCH₃C(O)NHCH₃.

Puede preferirse que R⁷ es H y R⁶ se seleccione entre CH₂C(O)NH₂, CHCH₃C(O)NH₂ y CH₂C(O)NHCH₃, y más preferentemente entre CH₂C(O)NH₂, y CHCH₃C(O)NH₂. Más preferentemente R⁶ es CH₂C(O)NH₂.

10

En algunas realizaciones, R⁶ es H y R⁷ es (CH₂)_{m1}C(O)N(R^{M1})Y¹.

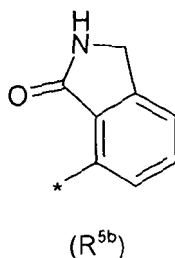
En realizaciones adicionales, R⁶ es H y R⁷ se selecciona entre C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, CH₂C(O)NH₂ y CH₂C(O)NHCH₃.

- 15 Puede preferirse que R⁶ sea H y R⁷ sea C(O)NH₂.

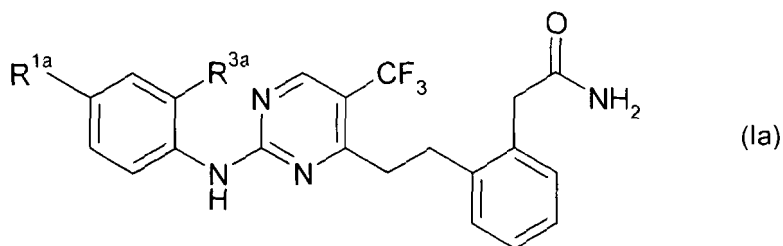
En algunas realizaciones, cuando R⁶ es H y R⁷ es C(O)NH₂, R⁸ es metilo.

En algunas realizaciones, puede preferirse que R⁵ sea un grupo de la siguiente fórmula:

20



En realizaciones seleccionadas de la invención, los compuestos pueden ser de fórmula la:



25

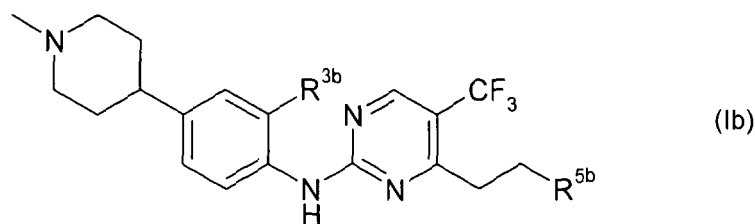
en la que R^{1a} se selecciona entre:



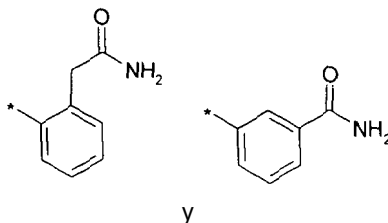
30

y R^{3a} se selecciona entre Me, Et, OMe, OCF₃, y F.

En realizaciones seleccionadas de la invención, los compuestos pueden ser de fórmula Ib:



en donde R^{3b} se selecciona entre OMe y OCF_3 , y R^{5b} se selecciona entre:



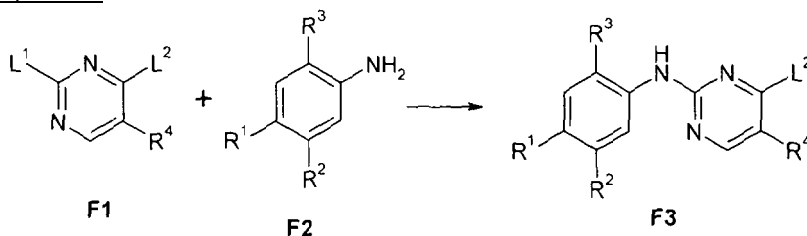
Las realizaciones de la invención son compuestos de los ejemplos, que incluyen los compuestos 1 a 13. Las realizaciones de particular interés incluyen los compuestos 3, 6 y 11.

10 Métodos de síntesis general

Los compuestos de la invención pueden prepararse empleando los siguientes métodos generales y utilizando procedimientos descritos en detalle en la sección experimental. Las condiciones de reacción a las que se hace referencia son ilustrativas y no limitativas.

Los compuestos de fórmula I, como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse mediante estrategias de síntesis que se resumen a continuación, en las que se aplican las definiciones anteriores:

Esquema A

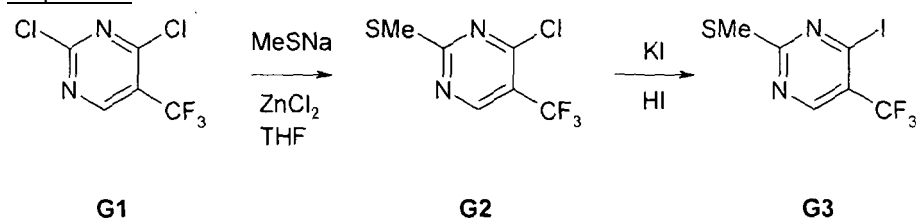


Los compuestos de fórmula F1 puede hacerse reaccionar con anilinas sintéticas sustituidas de fórmula F2 (como se prepara en el esquema C, D, E, F, G y H) para formar intermedios de fórmula F3 donde L^1 y L^2 pueden ser iguales o diferentes e incluyen Cl, Br, I, SMe, SO_2Me y $R^4 = CF_3$, halógeno, CF_2H o CN.

Los compuestos de la fórmula F1 pueden prepararse cuando L^1 y L^2 sean diferentes (véase el esquema B) para permitir una sustitución regioselectiva, cuando $L^1=L^2$ se pueden emplear condiciones de reacción adecuadas (elección de disolvente, temperatura de reacción, adición de un ácido de Lewis, por ejemplo $ZnCl_2$ en éter dietílico) para permitir que L^1 se desplace selectivamente sobre L^2 . Cuando se obtienen mezclas regioquímicas y de disustitución, los regioisómeros pueden separarse por cromatografía.

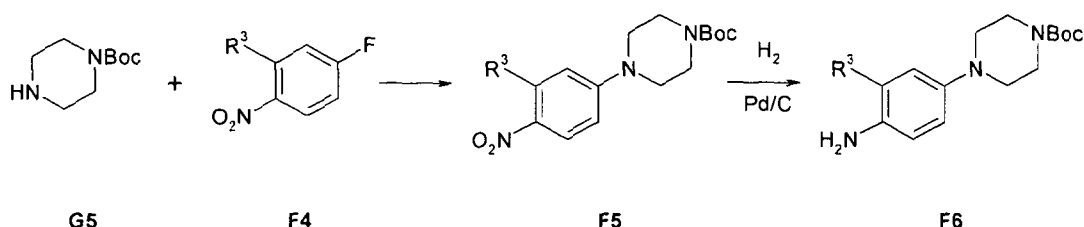
Los compuestos de la fórmula F1, donde $L^1=L^2$ están disponibles en el mercado, por ejemplo, 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina, 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, 2,4,5-tricloropirimidina, 2,4-dicloro-5-bromopirimidina, 2,4-dicloro-5-yodopirimidina, 2,4-dicloro-5-cianopirimidina, o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida comerciales. Cuando $R^4 = CF_3$ y es deseable la diferenciación de L^1 y L^2 , se puede emplear el método descrito en el esquema B.

Esquema B



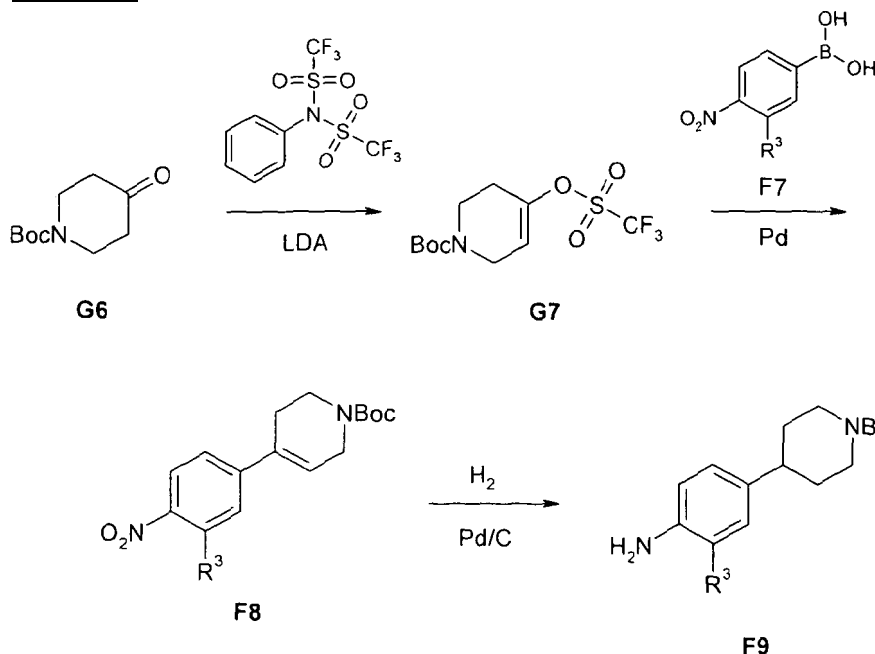
La 2,4-dicloro-5-(trifluorometil) pirimidina (G1) comercialmente disponible en el mercado puede hacerse reaccionar selectivamente con tiometóxido de sodio en presencia de cloruro de cinc (II) para dar 2-tiometil-4-cloro-5- (trifluorometil) pirimidina (G2). La 2-tiometil-4-cloro-5-(trifluorometil) pirimidina (G2) se puede hacer reaccionar además, por ejemplo, mediante conversión con 2-tiometil-4-yodo-5-(trifluorometil)pirimidina (G3) en condiciones de Finkelstein y/o mediante oxidación con mCPBA para dar la sulfona correspondiente si se requiere la diferenciación adicional de la posición 2 y la posición 4 o si es deseable la activación adicional.

Esquema C



El piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (G5) comercialmente disponible y los 1-nitrobencenos 4-fluoro-2-sustituídos de la fórmula F4 pueden hacerse reaccionar en una reacción S_NAr para dar los 4-(4-nitrofenil, 3 sustituido)piperazina-1-carboxilatos de *tert*-butilo de la fórmula F5. La reducción posterior a través de la hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón u óxido de platino cuando R³ es Cl, Br o I, proporciona las correspondientes anilinas de la fórmula F6.

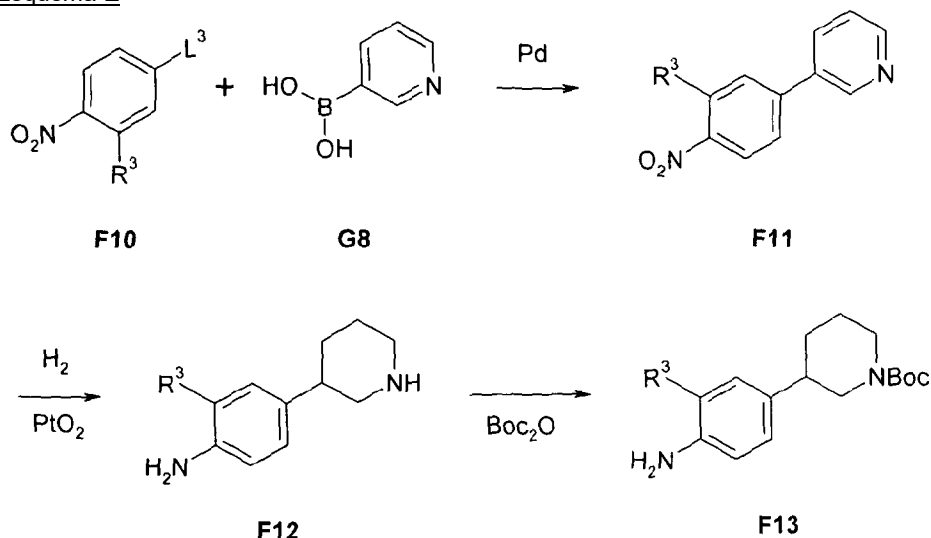
Esquema D



Los análogos de 4-piperidina correspondientes de F6 se pueden preparar mediante una secuencia de reacciones partiendo con la conversión del 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo comercialmente disponible (G6) a vinil triflato G7. el acoplamiento de G7 en una reacción de tipo Suzuki con ácidos aril borónicos, o análogos de ésteres borónicos, de la fórmula F7 proporciona tetrahidropiridinas de la fórmula F8. La reducción posterior a través de la hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, proporciona anilino-piperidinas de la fórmula F9. Como alternativa, se pueden emplear análogos de anilina de los compuestos de la fórmula F7, por ejemplo

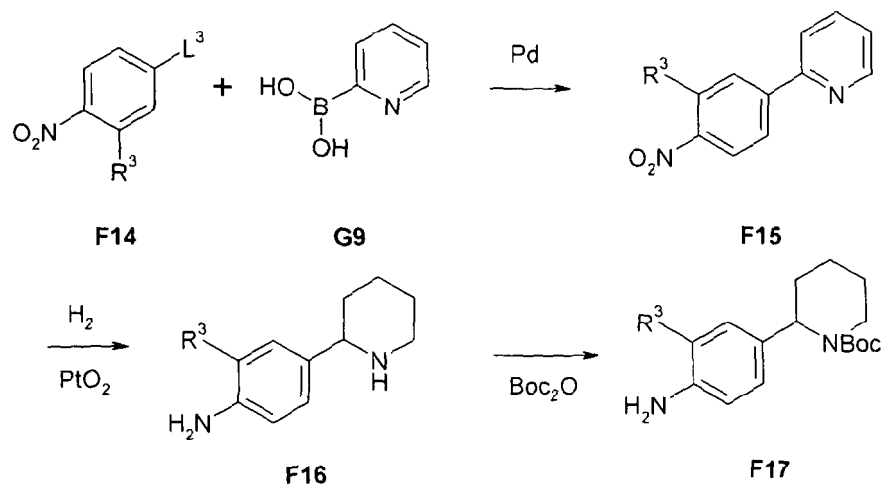
anilinas protegidas con Boc o CBz, en la etapa de acoplamiento de Suzuki. esto niega la necesidad de una etapa de reducción posterior y puede ser beneficioso R³ es halo.

Esquema E



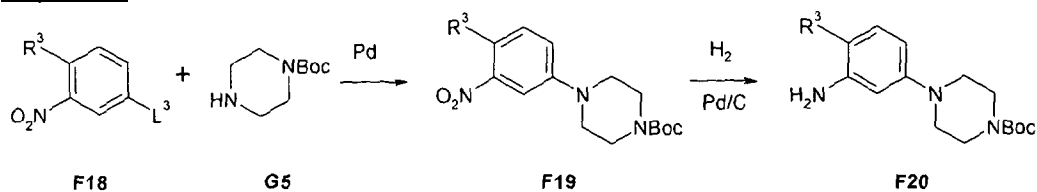
Se pueden preparar análogos de 3-piperidina para la reacción de compuestos comercialmente disponible de la fórmula F10, donde L³=I o Br, con ácido piridin-3-ilborónico (G8) en una reacción de tipo Suzuki para formar intermedios de la fórmula F11. La reducción de compuestos de la fórmula F11 con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, óxido de platino, proporciona intermedios de la fórmula F12 que pueden protegerse usando anhídrido de Boc para dar compuestos de la fórmula F13.

Esquema F



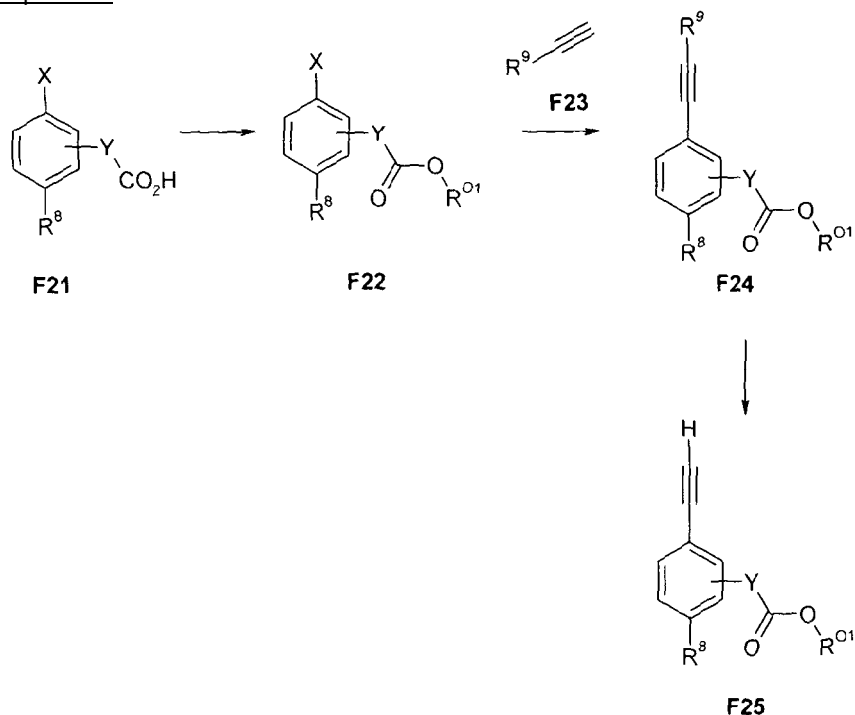
Se pueden preparar análogos de 2-piperidina para la reacción de compuestos comercialmente disponible de la fórmula F14, donde L³=I o Br, con ácido piridin-2-ilborónico (G9) en una reacción de tipo Suzuki para formar intermedios de la fórmula F15. La reducción de compuestos de la fórmula F15 con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, óxido de platino, proporciona intermedios de la fórmula F16 que pueden protegerse usando anhídrido de Boc para dar compuestos de la fórmula F17.

Esquema G

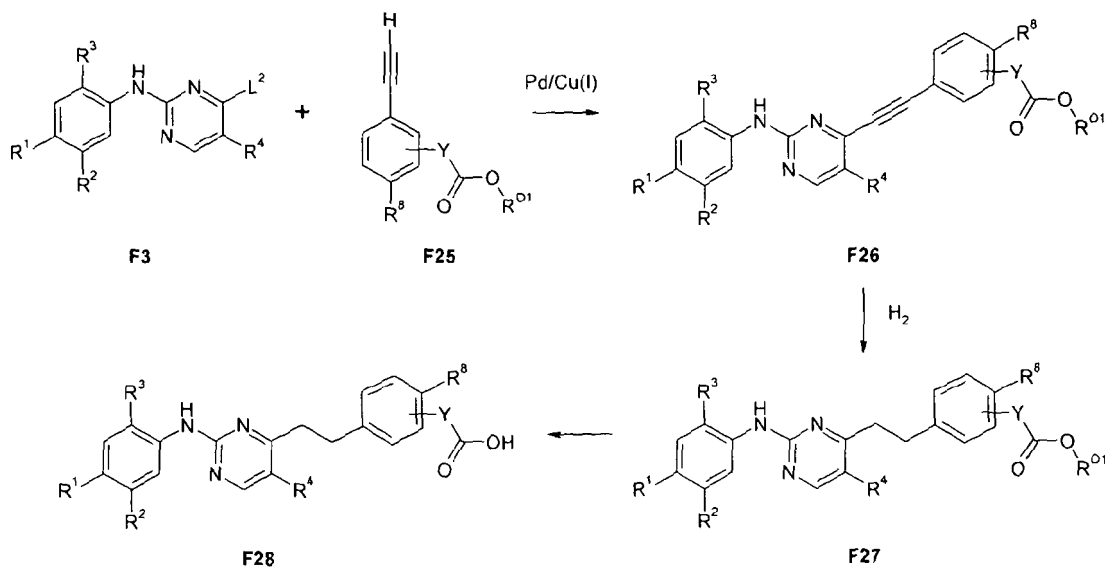


Los compuestos de la fórmula F20 pueden prepararse mediante el acoplamiento de la piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (G5) comercialmente disponible y compuestos de la fórmula F18, donde $L^3=I$ o Br, en una reacción de tipo Buchwald para dar intermediarios de la fórmula F19. Los compuestos de la fórmula F19 pueden reducirse con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón u óxido de platino, para dar anilinas de la fórmula F20.

5

Esquema H

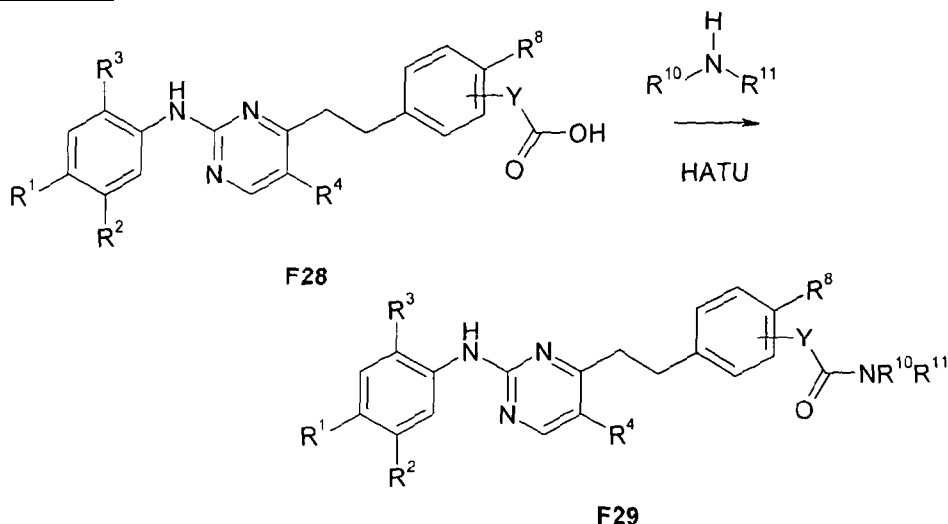
- 10 Los compuestos de la fórmula F21 pueden hacerse reaccionar para formar ésteres de la fórmula F22, donde X=Br o I, R⁸=H o Me e Y se seleccionan entre un enlace sencillo, -CH₂- y -CHCH₃-. Cuando R⁰¹= *t*-Bu, puede emplearse anhídrido de Boc, o cuando R⁰¹=Me, puede usarse metanol en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, para formar el éster deseado. Los ésteres de la fórmula F22 pueden hacerse reaccionar con acetilenos terminales de la fórmula F23 en un acoplamiento de tipo Sonagashira para dar acetilenos de la fórmula F24, donde R⁹=TMS, TES o (CH₃)₂C*OH. Después, R⁹ puede eliminarse para generar los compuestos de la fórmula F25. Cuando R⁹=TMS o TES
- 15 carbonato potásico o puede emplearse fluoruro de tetra-*n*-butil amonio para inducir esta transformación. Cuando R⁹=(CH₃)₂C*OH, se puede usar hidruro de sodio en tolueno a reflujo.

Esquema I

20

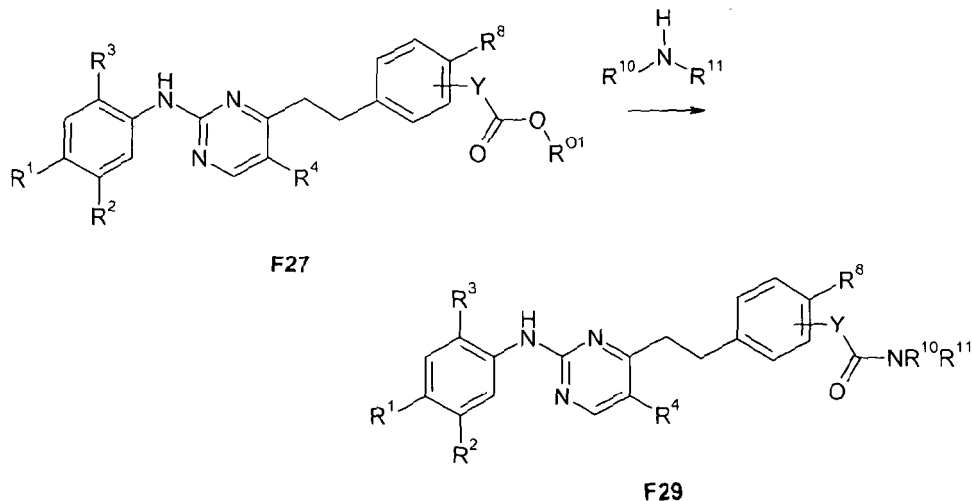
Las pirimidinas de la fórmula F3 pueden hacerse reaccionar con acetilenos terminales de la fórmula F25 para dar acetilenos de la fórmula F26 en un acoplamiento de tipo Sonagashira. El acetileno en compuestos de la fórmula F26 puede reducirse a un alcano de la fórmula F27 usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador metálico de transición. La elección exacta del catalizador y las condiciones empleadas dependen de la naturaleza de R⁴. Por ejemplo, cuando R⁴=CF₃, puede usarse Pd al 10 %/C, cuando R⁴=Cl, se emplea óxido de platino. Los ésteres de la fórmula F27 pueden desprotegerse para dar ácidos carboxílicos de la fórmula F28. Cuando R^{O1}=Me o Et, pueden emplearse soluciones de hidróxido de litio. Cuando R^{O1}= *t*-Bu, se pueden usar soluciones ácidas, por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano. Se apreciará que en condiciones ácidas los grupos protectores Boc en R¹ y R² también se escindirán.

Esquema J

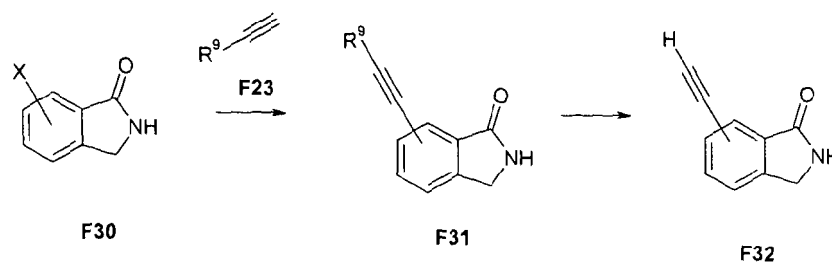


Los ácidos carboxílicos de la fórmula F28 pueden convertirse en amidas de la fórmula F29 usando una amina o una sal de amonio adecuada en presencia de un agente de acoplamiento peptídico, por ejemplo, HATU.

Esquema K

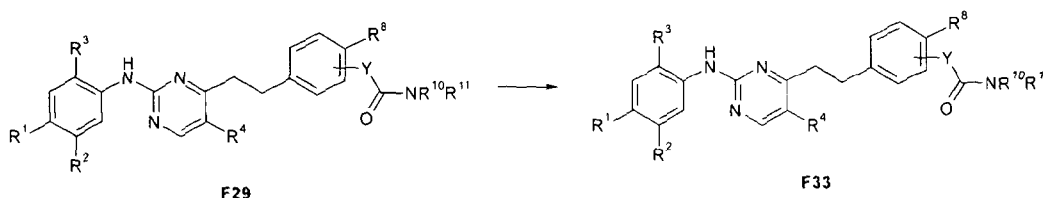


Como alternativa, cuando R^{O1}=Me, los ésteres de la fórmula F27 pueden convertirse directamente en amidas de la fórmula F29 por reacción con una amina a temperaturas elevadas.

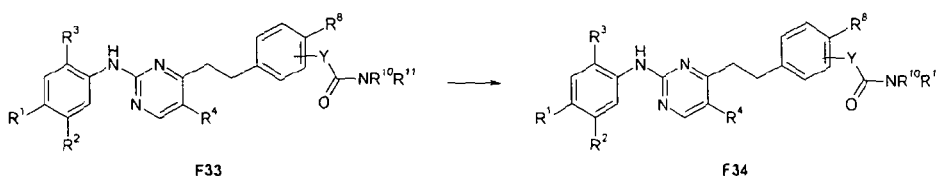
Esquema L

5 Cuando se requieren moléculas con lactamas fusionadas en el lado derecho del anillo aromático se pueden hacer reaccionar compuestos de la fórmula F30 con acetilenos terminales de la fórmula F23 en un acoplamiento de tipo Sonagashira para dar acetilenos de la fórmula F31 cuando $R^9 = \text{TMS}$, TES o $(\text{CH}_3)_2\text{C}^*\text{OH}$. Después, R^9 puede eliminarse para generar los compuestos de la fórmula F32. Cuando $R^9 = \text{TMS}$ o TES, se puede emplear carbonato de potasio o fluoruro de tetra-n-butil amonio para inducir esta transformación. Cuando $R^9 = (\text{CH}_3)_2\text{C}^*\text{OH}$, se puede usar hidruro de sodio en tolueno a reflujo.

10 Los compuestos de la fórmula F32 se pueden acoplar a continuación a compuestos de la fórmula F3 y elaborarse además como se ha descrito anteriormente y a continuación.

Esquema M

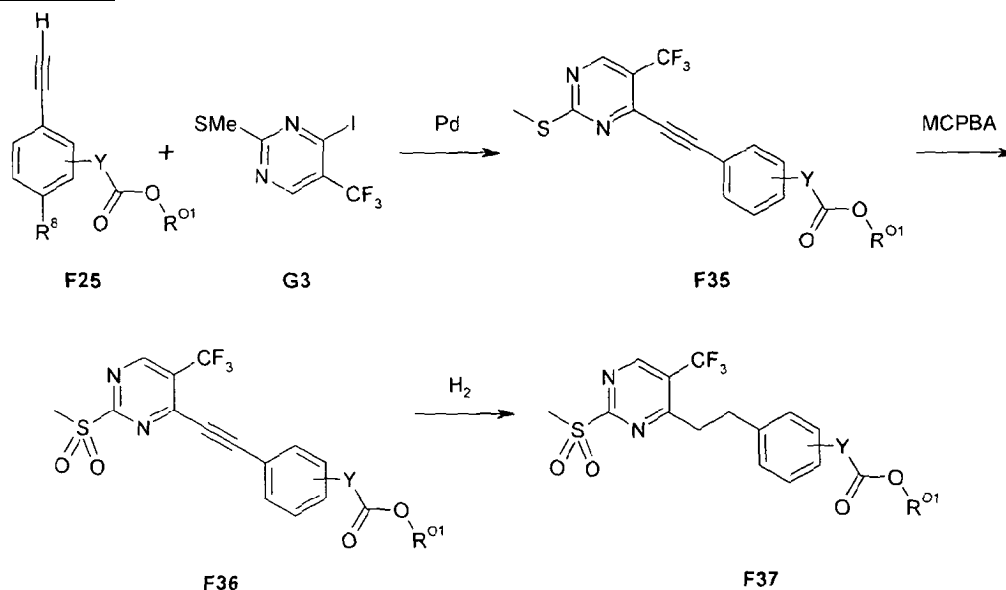
15 Los compuestos de la fórmula F29, o los análogos que contienen lactamas, con grupos protectores Boc presentes en R^1 o R^2 (en lugar de R^{N1} , R^{N2} , R^{N3} , R^{N4} y R^{N5}) pueden después desprotegerse en condiciones ácidas, usando, por ejemplo, ácido trifluoroacético en soluciones de diclorometano, para dar los correspondientes compuestos de piperazina or piperidina precursores de la fórmula F33.

Esquema N

25 Los compuestos de la fórmula F33 pueden modificarse adicionalmente por derivación de la funcionalidad de la amina. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula F34 donde R^{N1} , R^{N2} , R^{N3} , R^{N4} , R^{N5} o $R^{N6} = \text{Me}$ pueden prepararse mediante alquilación reductora con formaldehído en presencia de triacetoxiborohidruro sódico. Los derivados fueron R^{N1} , R^{N2} , R^{N3} , R^{N5} o $R^{N6} = \text{Et}$ pueden prepararse mediante alquilación reductora con acetaldehído en presencia de triacetoxiborohidruro sódico. Los compuestos de la fórmula F34 donde R^{N1} , R^{N2} , R^{N3} , R^{N5} o $R^{N6} = \text{aceto}$ pueden prepararse por reacción de compuestos de la fórmula F33 con un agente acilante adecuado, por ejemplo, anhídrido acético.

35 Una estrategia alternativa para la formación de compuestos de fórmula F27, donde $R^3 = \text{CF}_3$ y $R^7 = \text{H}$, es para preparar compuestos de la fórmula F37, como se ha reseñado en el esquema N.

Esquema N



El acoplamiento de ésteres de la fórmula F25, donde R⁸=H, con 4-yodo-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (G3) en condiciones de Sonagashira da acetilenos de la fórmula F35. La oxidación, usando MCPBA, da sulfonas de la fórmula F36. La reducción del acetileno utilizando hidrógeno, en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio al 10 % sobre carbón, da los compuestos de la fórmula F37.

Los compuestos de la forma F37 se pueden hacer reaccionar con anilinas de la fórmula F2 en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido trifluoroacético para dar los compuestos de la fórmula F27 que luego pueden elaborarse como se describe anteriormente.

Uso de compuestos de la invención

La presente invención proporciona compuestos activos, de manera específica, pirimidinas 2,4,5-sustituidas activas.

El término "activo", como se usa en el presente documento, pertenece a los compuestos que son capaces de inhibir la actividad de FAK, e incluye específicamente ambos compuestos con actividad intrínseca (fármacos) así como los profármacos de dichos compuestos, cuyos profármacos pueden presentar por sí mismo poca o ninguna actividad intrínseca.

Los ensayos que se pueden usar a fin de evaluar la inhibición de FAK ofrecida por un compuesto concreto se describen en los ejemplos siguientes.

Los compuestos activos también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si un huésped candidato es probable que se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

En el presente documento también se describen compuestos activos para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal. Un método de este tipo puede comprender administrar a tal sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

El término "tratamiento", como se usa en el contexto del tratamiento de una dolencia, se refiere generalmente al tratamiento y a la terapia, ya sea de un ser humano o un animal (p. ej., en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la dolencia, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, un alto en la velocidad de progreso, la mejora de la dolencia y la cura de la dolencia. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis).

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Cáncer

La presente invención proporciona compuestos activos que son agentes anticancerosos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una dolencia cancerosa para cualquier tipo de célula

particular, en solitario o en combinación.

Los ejemplos de cánceres incluyen, aunque no de forma limitativa, cáncer de hueso, glioma del tronco encefálico, cáncer de mama, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer de la región anal, cáncer de la vejiga, cáncer del sistema endocrino, cáncer del esófago, cáncer de cabeza o cuello, cáncer del riñón o del uréter, cáncer del hígado, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer del pene, cáncer del intestino delgado, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la uretra, carcinoma del cuello uterino, carcinoma del endometrio, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de la pelvis renal, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, leucemia crónica o aguda, cáncer de colon, melanoma cutáneo o intraocular, neoplasias hematológicas, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón, linfomas linfocíticos, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, adenoma hipofisario, linfoma primario del SNC, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de piel, tumores del eje espinal, cáncer de estómago y cáncer de útero.

Cualquier tipo de célula puede tratarse, incluyendo, aunque no de forma limitativa, en el pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), mama (mamaria), ovárico, de próstata, hígado (hepática), riñón (renal), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

El tratamiento anticanceroso definido anteriormente en el presente documento puede aplicarse como monoterapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5 fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como el taxol y el docetaxel (Taxotere) e inhibidores de la poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citoestáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5*-reductasa, tal como finasterida;

(iii) agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidores de la familia de las quinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661 y 4-((2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinolina-3-carbonitrilo (bosutinib, SKI-606; Cancer research (2003), 63(2), 375-81), e inhibidores de metaloproteína como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de uroquinasa o anticuerpos contra heparanasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo trastuzumab dirigido contra erbB2 [Herceptina^T], el anticuerpo panitumumab dirigido contra EGFR, el anticuerpo cetuximab dirigido contra erbB1 [Erbix^T, C225] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpos receptores contra el factor de crecimiento divulgados por Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); dichos inhibidores también incluyen inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (C11033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tales como imatinib, inhibidores de las serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización de Ras/Raf, tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o las quinasas AKT, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de la quinasa abl, inhibidores de quinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento de tipo insulina); inhibidores de la quinasa aurora (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo bevacizumab dirigido contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular (Avastina^T) y los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), compuestos tales

como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de Integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina)];

(vi) agentes dañinos vasculares tales como Combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias de sentido contrario, por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, una terapia de sentido contrario dirigida contra ras;

(viii) estrategias de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, estrategias para reemplazar genes anómalos tales como p53 anómalo o BRCA1 o BRCA2 anómalos, estrategias GDEPT (terapia de profármaco enzimático dirigido al gen) tales como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, estrategias *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, las estrategias para disminuir la anergia de los linfocitos T, las estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, las estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y las estrategias que utilizan anticuerpos antidiotípicos

Una combinación de interés particular es con docetaxel. Otras posibles combinaciones de interés incluyen la gemcitabina, o el cisplatino y el profármaco de camptotecina irinotecán.

Administración

El compuesto activo o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, ya sea sistémicamente/periféricamente o en el lugar de la acción deseada, incluyendo, aunque no de forma limitativa, oral (por ejemplo, por ingestión); tópica (incluyendo, por ejemplo, transdérmico, intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal; parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implante de un depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular. El sujeto puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, de chimpancé, orangután, gibbon), o un ser humano.

Formulaciones

Aunque es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) que comprende al menos un compuesto activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes, u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para elaborar una composición farmacéutica que comprenden premezclar al menos un principio activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizantes u otros materiales, como se describe en el presente documento.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Los transportadores, excipientes, etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

Las formulaciones pueden estar presentes convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan uniforme e íntimamente poniendo en asociación el principio activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, conformar el producto.

Las formulaciones pueden estar en forma de líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, jarabes, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, supositorios, pesarios, pomadas, geles, pastas, cremas, pulverizadores, brumas, espumas, lociones, aceites, bolos, electuarios o aerosoles.

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, por ingestión) pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; como un bolo; como un electuario; o como una pasta.

Un comprimido puede fabricarse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos fabricados por compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el compuesto activo en forma fluida como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de hidrógeno y calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico). Los comprimidos fabricados por moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual) pueden formularse como un ungüento, crema, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, pulverización, aerosol, o aceite. Como alternativa, una formulación puede comprender un parche o un apósito tal como un vendaje o emplastro adhesivo impregnado con compuestos activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas para chupar que comprenden el compuesto activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el compuesto activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica también incluyen gotas oculares, en las que el compuesto activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el compuesto activo.

Las formulaciones adecuadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se toma de la manera en que se administra el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal desde un recipiente del polvo mantenido cercano a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el transportador es un líquido para la administración como, por ejemplo, aerosol nasal, gotas nasales, o mediante la administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto activo.

Las formulaciones adecuadas para administración por inhalación incluyen aquellas presentadas como una pulverización en aerosol de un paquete presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica a través de la piel incluyen ungüentos, cremas y emulsiones. Cuando se formulan en una pomada, el principio activo puede emplearse opcionalmente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los compuestos activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, a ser posible, un compuesto que potencie la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y los análogos relacionados.

Cuando se formula como una emulsión tópica, la fase oleosa puede comprender opcionalmente simplemente un emulsionante (también conocido como un agente emulsionante), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin el estabilizante (o estabilizantes) constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación es a base de lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente se usarán en formulaciones de emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como diisoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, prefiriéndose los tres últimos ésteres. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas.

Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del compuesto activo, los vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (p. ej., por inyección), incluyendo cutánea, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), incluyen soluciones de inyección estériles exentas de pirógenos, isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a componentes de la sangre o uno o más órganos. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de Ringer lactado. Normalmente, la concentración del principio activo en la solución es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere solo la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles. Las formulaciones pueden estar en forma de liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el principio activo a los componentes de la sangre o a uno o más órganos.

Dosificaciones

Se apreciará que las dosificaciones apropiadas de los principios activos, y las composiciones que comprenden los principios activos, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosis óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen, aunque no de forma limitativa, la actividad del compuesto concreto, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales usados en combinación, y la edad, el sexo, el peso, la dolencia, la salud en general y los antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración será en última instancia a discreción del médico, aunque será generalmente la dosificación para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

La administración *in vivo* puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del ciclo de tratamiento.

Los métodos para determinar los medios y dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula diana a tratar y el sujeto que se va a tratar. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el tratamiento médico.

En general, una dosis adecuada del principio activo está en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto precursor y, por lo tanto, el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

Ejemplos

Los siguientes son ejemplos que se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, como se describe en el presente documento.

Acrónimos

Por conveniencia, muchos restos químicos se representan usando abreviaturas ya conocidas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (nPr), isopropilo (iPr), n-butilo (nBu), *terc*-butilo (tBu), n-hexilo (nHex), ciclohexilo (cHex), fenilo (Ph), bifenilo (biPh), bencilo (Bn), naftilo (naph), metoxi (MeO), etoxi (EtO), benzoilo (Bz), y acetilo (Ac).

Por conveniencia, muchos compuestos químicos se representan usando abreviaturas ya conocidas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (i-PrOH), metil etil cetona (MEK), éter o éter dietílico (Et₂O), ácido acético (AcOH), diclorometano (cloruro de metileno, DCM), ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido metacloroperoxibenzoico (mCPBA), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), difenilfosforil azida (DPPA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), y 1,2-dicloroetano (DCE).

Detalles experimentales generales

A menos que se indique otra cosa, se aplican las siguientes generalizaciones.

Los espectros de ¹RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX300 (300 MHz), un Bruker Ultrashield plus (400 MHz) o un Varian Unity Inova 600 (600 MHz). La multiplicidad de una señal se designa por las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; br, ancho; m, multiplete. Todas las constantes de acoplamiento observadas, *J*, se indican en Hertzios. Los espectros de ¹³C RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX300 (75 MHz), un Bruker Ultrashield plus (100 MHz) o un Varian Unity Inova 600 (150 MHz) en un modo desacoplado de banda ancha.

Los datos de CL/EM se generaron usando un sistema Finnigan LCQ Advantage Max (LCMS-A), un Waters ZQ 3100 (LCMS-B) o un Agilent 6100 Series Single Quad LC/MS (LCMS-C).

CLEM Método A (CLEM-A)

Instrumento: Finnigan LCQ Advantage Max
Bomba: Bomba de CL Finnigan Surveyor
Automuestreador Finnigan Surveyor
Detector PDA Finnigan Surveyor

Condiciones de LC:

Análisis por HPLC de fase inversa
Columna: Gemini 3 μ C18 20 x 4,0 mm 110A
Volumen de inyección 10 μl
Disolvente A: Agua-ácido fórmico al 0,1 %
Disolvente B: Acetonitrilo-Ácido fórmico al 0,1 %
Gradiente: 10-100 % de B durante 10 min
Detección. 100-600nm

Condiciones de EM:

Fuente de iones: Trampa de iones
Modo de iones: ES positiva
Temp.: 300 °C V-25 Capilar
Detección: Recuento de iones
Intervalo de exploración: 80-1000A mu
Tiempo de exploración: 0,2 s
Tiempo de adquisición: 10 min

CLEM Método B (CLEM-B)

Instrumento: Detector de masas Waters ZQ 3100
Bomba Waters 2545
Organizador de fluidos sistema Waters SFO
Detector de matriz de diodos Waters 2996
Gestor de muestras Waters 2767

Condiciones de LC:

Análisis por HPLC de fase inversa

Columna: TM C18 5 µm 4,6x100 mm

5 Volumen de inyección 10 µl

Disolvente A: Agua-ácido fórmico al 0,1 %

Disolvente B: Acetonitrilo-Ácido fórmico al 0,1 %

Gradiente: 10-100 % de B durante 10 min

Caudal: 1,5 ml/min

10 Detección: 100-600nm

Condiciones de EM:

Fuente de iones: Ion de un único cuádrupolo

15 Modo: Fuente ES positiva

Temp.: 150 °C Desolvatación

Temp.: 350 °C

Detección: Recuento de iones

Capilaridad (KV)-3,00

20 Cono (V): 30

Extractor (V):3

Lente RF (V): 0,1

Intervalo de exploración: 100-1000 Amu

Tiempo de exploración: 0,5 s

25 Tiempo de adquisición: 10 min

Flujo de gas

Desolvatación l/h-650

CLEM Método C (CLEM-C)

30

Instrumento: Agilent 6100 Series Single Quad CL/EM

Agilent 1200 Series HPLC

Bomba: Bomba cuaternaria 1200 Series G1311A

Automuestreador: Automuestreador con termostato 1200 Series G1329A

35 Detector: Detector de longitud de onda variable 1200 Series G1314B

Condiciones de LC:

Análisis por HPLC de fase inversa

40 Columna: Luna C8(2) 5 µ 50X 4,6 mm 100 A

Temperatura de la columna: 30 °C

Volumen de inyección: 5 µl

Disolvente A: Agua-ácido fórmico al 0,1 %

Disolvente B: Acetonitrilo-Ácido fórmico al 0,1 %

45 Gradiente: 5-100 % de B durante 10 min

Detección: 254 nm o 214 nm

Condiciones de EM:

50 Fuente de iones: Cuádrupolo

Modo de iones: Multimodo-ES

Temp. de gas de secado: 300 °C

Temperatura de vaporizador: 200 °C

Tensión de capilaridad (V): 2000 (positiva)

55 Tensión de capilaridad (V): 4000 (negativa)

Intervalo de exploración: 100-1000

Tamaño de etapa: 0,1 s

Tiempo de adquisición: 10 min

60 La cromatografía analítica de capa fina se llevó a cabo en gel de sílice 60F254 de Merck, placas con respaldo de aluminio que se visualizaron mediante la inactivación con fluorescencia bajo luz UV o anisaldehído ácido, o una inmersión básica de permanganato de potasio. La cromatografía ultrarrápida se realizó usando un sistema de purificación Teledyne Isco CombiFlash Rf usando cartuchos estándar RediSep® o un sistema de purificación Biotage Isolera usando cartuchos de sílice Grace o Biotage.

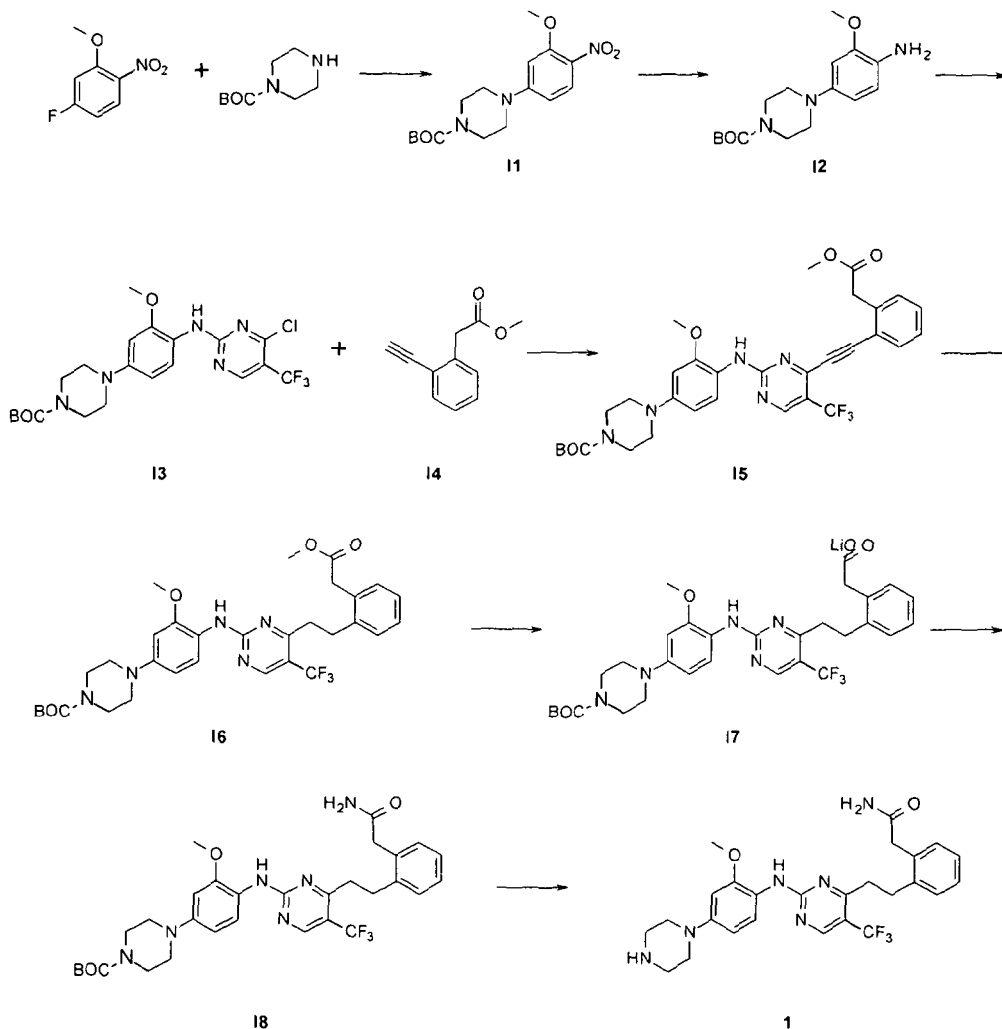
65

Cuando fue necesario, se prepararon disolventes anhidros utilizando un sistema de purificación Braun o adquiridos en

Sigma-Aldrich.

Ejemplo 1: 2-(2-(2-((2-Metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (1)

5



10

(a) 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (I1)

15

Una mezcla de 5-fluoro-2-nitroanisol (3,00 g, 17,5 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,57 g, 24,5 mmol) y carbonato potásico (3,63 g, 26,3 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 90 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó para dar un sólido de color amarillo brillante. El sólido se suspendió en una solución 5:1 de éter de petróleo/éter dietílico (50 ml), se sometió a sonicación durante 2 minutos, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (I1) (3,95 g, 66 %) como un sólido de color amarillo brillante; ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,42 (s, 9 H), 3,46 (s a, 8 H), 3,90 (s, 3 H), 6,52 (s, 1 H), 6,57 (d, 1 H, J = 9,5 Hz) y 7,89 (d, 1H, J = 9,3 Hz). CLEM Método B: tr 7,45 min; m/z 338,2 [M+H]⁺.

20

(b) 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (I2)

25

A una solución de 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I1) (1,90 g, 5,63 mmol) en metanol (20 ml) y acetato de etilo (80 ml) se añadió Pd/C al 10 % (0,500 g). La mezcla se evacuó y se rellenó tres veces con gas hidrógeno, a continuación se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con acetato de etilo y el filtrado se evaporó al vacío, después se secó a alto vacío para dar un aceite viscoso de color rojo oscuro. El aceite se suspendió en una solución 2:1 de éter dietílico y éter de petróleo (15 ml) y se sometió a sonicación durante 3 minutos. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (I2) (1,55 g, 89 %) como un sólido de color rojo oscuro; ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,47 (s, 9 H), 2,97 (t, 4 H, 3 = 4,7 Hz), 3,57 (t, 4 H, J = 4,7 Hz), 3,83 (s, 3 H), 6,40 (dd,

30

1H, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 6,50 (d, 1 H, $J = 2,0$ Hz) y 6,64 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz). CLEM Método B: tr 5,02 min; m/z 308,3 [M+H]⁺.

(c) 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I3)

5 A una solución enfriada agitada (0 °C) de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (0,800 g, 3,68 mmol) en una corriente de N₂ gas seco en 1:1 de dicloroetano/*terc*-butanol (50 ml) se añadió una solución de cloruro de cinc (1 M en éter dietílico; 4,42 ml, 4,42 mmol). Después de 1 hora de agitación a 0 °C, una solución de 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo(I2) en 1:1 dicloroetano/*terc*-butanol (15 ml) (1,13 g, 3,68 mmol, 1 equiv.) se añadió gota a gota durante 30 minutos seguido de la adición gota a gota de una solución de trietilamina (0,565 ml, 0,410 mmol, 1,1 equiv.) en 1:1 dicloroetano/*terc*-butanol (5 ml) durante 30 minutos. Después, la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se secó después a alto vacío. se añadieron acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto como una espuma de color amarillo oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título (I3) (1,25 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9 H), 3,11 (t, 4 H, $J = 5,2$ Hz), 3,59 (t, 4 H, $J = 5,0$ Hz), 3,88 (s, 3 H), 6,54 (s, 1 H), 6,57 (d, 1 H, $J = 9,4$ Hz), 7,83 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz) y 8,53 (s, 1 H). CLEM Método B: tr 9,24 min; m/z 488,3 [M+H]⁺.

(d) 4-(3-metoxi-4-((4-((2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)etil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I5)

25 A una solución de 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I72) (0,350 g, 0,717 mmol) en dimetilformamida (2,5 ml) y trietilamina (0,450 ml) se añadió 2-(2-etilfenil)acetato de metilo (I4: preparado de acuerdo con el procedimiento de Peng, C. *et al.*; *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350, 2359 - 2364 o como se describe a continuación) (0,137 g, 0,789 mmol), *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,025 g, 0,036 mmol), CuI (0,014 g, 0,072 mmol) y trifenilfosfina (0,019 g, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C agitando a la vez durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó para dar un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10-50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (I5) (0,360 g, 80 %) como un sólido cristalino de color naranja; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 9 H), 3,11 (s, 4 H), 3,60 (s, 4 H), 3,71 (d, 3 H, $J = 1,0$ Hz), 3,89 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 7,26-7,45 (m, 3 H), 7,68 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,83 (s, 1 H), 8,27 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), y 8,60 (s, 1 H). CLEM Método B: tr 9,55 min; m/z 626,4 [M+H]⁺.

(e) 4-(3-metoxi-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I6)

40 A una solución de 4-(3-metoxi-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)etil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo(I5) (0,358 g, 0,572 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y dimetilformamida (5 ml) se añadió Pd/C al 10 % (0,200 g). La mezcla se evacuó y se rellenó tres veces con gas hidrógeno, a continuación se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con acetato de etilo a continuación el filtrado se evaporó al vacío y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (I6) (0,360 g, 100 %) como un aceite viscoso de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9 H), 3,00-3,20 (m, 8 H), 3,59 (t, 4 H, $J = 4,8$ Hz), 3,67 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 6,55-6,57 (m, 2 H), 7,19-7,26 (m, 4 H), 7,75 (s, 1 H), 8,26 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz) y 8,50 (s, 1 H). CLEM Método B: tr 6,55 min; m/z 630,5 [M+H]⁺.

(f) 2-(2-(2-((4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de litio (I7)

55 A una solución de 4-(3-metoxi-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I6) (0,360 g, 0,572 mmol) en tetrahidrofurano (17 ml), metanol (3 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (0,042 g, 1,77 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Los compuestos volátiles de la reacción se evaporaron *al vacío* y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se evaporaron al vacío y se secaron para dar el compuesto del título (I7) (0,356 g, 100 %) en forma de una espuma de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9 H), 2,96-3,06 (m, 8 H) 3,56-3,62 (m, 6 H), 3,77 (s, 3 H), 6,47-6,51 (m, 2 H), 7,00-7,11 (m, 2 H), 8,00 (s a, 2 H) y 8,43 (s, 1 H). CLEM Método B: tr 9,00 min; m/z 616,4 [M+H]⁺.

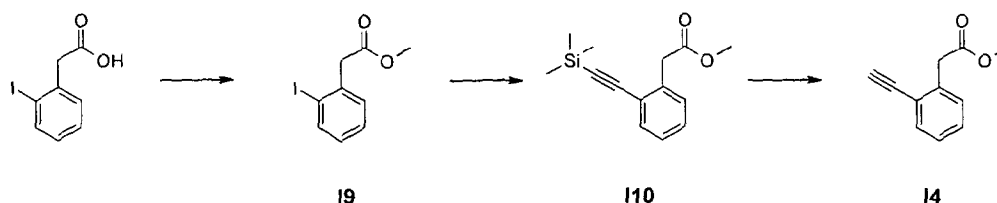
(g) 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (18)

A una solución agitada de 2-(2-(2-(2-((4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de litio (17) (0,352 g, 0,672 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,093 g, 0,686 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,121 g, 0,629 mmol) en tetrahidrofurano seco (16 ml) y dimetilformamida (7 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,498 ml, 2,86 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió carbonato de amonio (0,263 g, 2,859 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los compuestos volátiles de la reacción se evaporaron al vacío y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío para dar una espuma de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (55-85 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (18) (0,276 g, 87 %) en forma de una espuma de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (d, 9 H, *J* = 1,1 Hz), 3,09 (d, 8 H, *J* = 3,9 Hz), 3,58 (s a, 4 H), 3,66 (s, 2 H), 3,88 (d, 3 H, *J* = 1,0 Hz), 5,48 (s a, 1 H), 5,78 (s a, 1 H), 6,54 (d, 1 H, *J* = 1,3 Hz), 6,57 (s, 1 H), 7,23-7,25 (s a, 4 H), 7,72 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz) y 8,48 (s, 1 H). CLEM Método B: tr 8,52 min; m/z 615,4 [M+H]⁺.

(f) 2-(2-(2-(2-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (1)

A una solución de 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (18) (0,276 g, 0,449 mmol) en diclorometano (8 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,669 ml, 8,98 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío para dar un residuo de color amarillo que se disolvió en 3:1 de cloroformo/2-propanol y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M. La capa acuosa se extrajo con 3:1 de cloroformo/2-propanol (3x15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (1) (0,229 g, 99 %) en forma de una espuma de color amarillo; ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2,87-3,10 (m, 12 H), 3,46 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,32 (d, 1 H, *J* = 4,2 Hz), 6,48 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 8,7 Hz), 6,61 (d, 1 H, *J* = 2,1 Hz), 6,88 (s a, 1 H), 7,15-7,30 (m, 4 H), 7,38 (s a, 1 H), 7,46 (s a, 1 H), 8,51 (s, 1 H) y 8,81 (s, 1 H). CLEM Método B: tr 5,65 min; m/z 515,4 [M+H]⁺.

Síntesis del Intermedio 14: 2-(2-Etinilfenil)acetato de metilo (14).



(a) 2-(2-yodofenil)acetato de metilo (19)

Se colocó ácido 2-(2-yodofenil)acético (5,00 g, 19,1 mmol) en un matraz de reacción y se disolvió en MeOH (150 ml). Se añadió ácido sulfúrico (250 µl) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y los compuestos volátiles se eliminaron por evaporación a presión reducida. El residuo se capturó en acetato de etilo (100 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (19) (5,20 g, 99 %) en forma de un líquido transparente; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,97 (ddd, *J* = 7,9, 7,0, 2,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

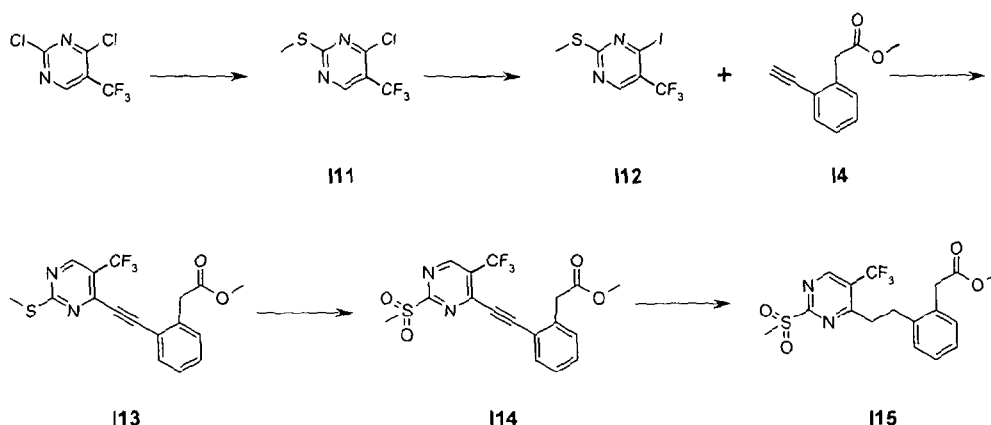
(b) 2-(2-((trimetilsilil)etinizil)fenil)acetato de metilo (110)

Se colocaron 2-(2-yodofenil)acetato de metilo (19) (4,65 g, 16,8 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (295 mg, 421 µmol) y Cu(I) (80,0 mg, 421 µmol) en un matraz de reacción seco en un horno en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron (trimetilsilil)acetileno (2,80 ml, 20,2 mmol), THF desgasificado seco (20 ml) y trietilamina (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida para dar un residuo de color negro que se adsorbió sobre sílice, a continuación se cromatografió sobre gel de sílice (0-5 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (110) (4,63 g, 99 %) como un líquido de color pardo claro; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, *J* = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 0,26 (s, 9H). CLEM Método C: tr 6,64 min.

(c) 2-(2-etinilfenil)acetato de metilo (I4)

Se disolvió 2-((trimetilsilil)etnil)fenil)acetato de metilo (I10) (4,63 g, 19,0 mmol) en DCM (200 ml) y se añadió TBAF (1,0 M en THF) (28,5 ml, 28,5 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes del lavado con NaHCO₃ al 10 % (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y después se evaporó a presión reducida para dar un residuo de color pardo oscuro/negro. El residuo se adsorbió sobre sílice y después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-10 %/benzina de petróleo a 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I4) (2,76 g, 83 %) en forma de un líquido de color rojo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,16 (m, 3H), 3,88 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,77-3,52 (m, 3H), 3,28 (s, 1H).

Síntesis del Intermedio I15: 2-(2-(2-(2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I15)



(a) 4-Cloro-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (I11)

A una solución de la 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (2,50 g, 11,5 mmol) en THF (50 ml) en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de cinc(II) (1.0 M en éter, 13,8 ml, 13,8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante dos horas, después se añadió metanotiolato de sodio (0,888 g, 12,7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, lo que permitió que la reacción se pusiera lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 horas la reacción se interrumpió con HCl 2 M (15 ml), y se retiraron los extractos orgánicos por evaporación a presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con salmuera (15 ml), y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se evaporaron cuidadosamente para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía (cartucho de sílice de 2x40 g, 0-20 % de DCM/n-hexano) seguido de evaporación cuidadosa del disolvente (40 °C @ 400 mm de Hg a continuación a temperatura ambiente @ 200 mmHg) proporcionó el compuesto del título (I11) (2,149 g, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite incoloro; RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 2,61 (s, 3H). CLEM Método C: tr: 7,95 min; *m/z* 229,1 [M+H]⁺. Nota: I11 es volátil.

(b) 4-Iodo-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (I12) 4-Cloro-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (I11) (5,00 g, 21,9 mmol) se colocó en un matraz de reacción, a continuación se añadieron yoduro de sodio (9,80 g, 65,6 mmol) y ácido yodhídrico (58 %) (70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas en la oscuridad y después se diluyó con agua (200 ml) después de lo cual precipitó un sólido incoloro. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con una solución al 10 % de NaHCO₃ hasta que se hizo neutro. El sólido resultante se lavó con agua (100 ml) a continuación se secó mediante succión durante 2 horas para dar el compuesto del título (I12) (3,956 g, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 2,58 (s, 3H). CLEM Método C: tr 6,30 min; *m/z* 321,0 [M+H]⁺.

(c) 2-(2-((2-(2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I13)

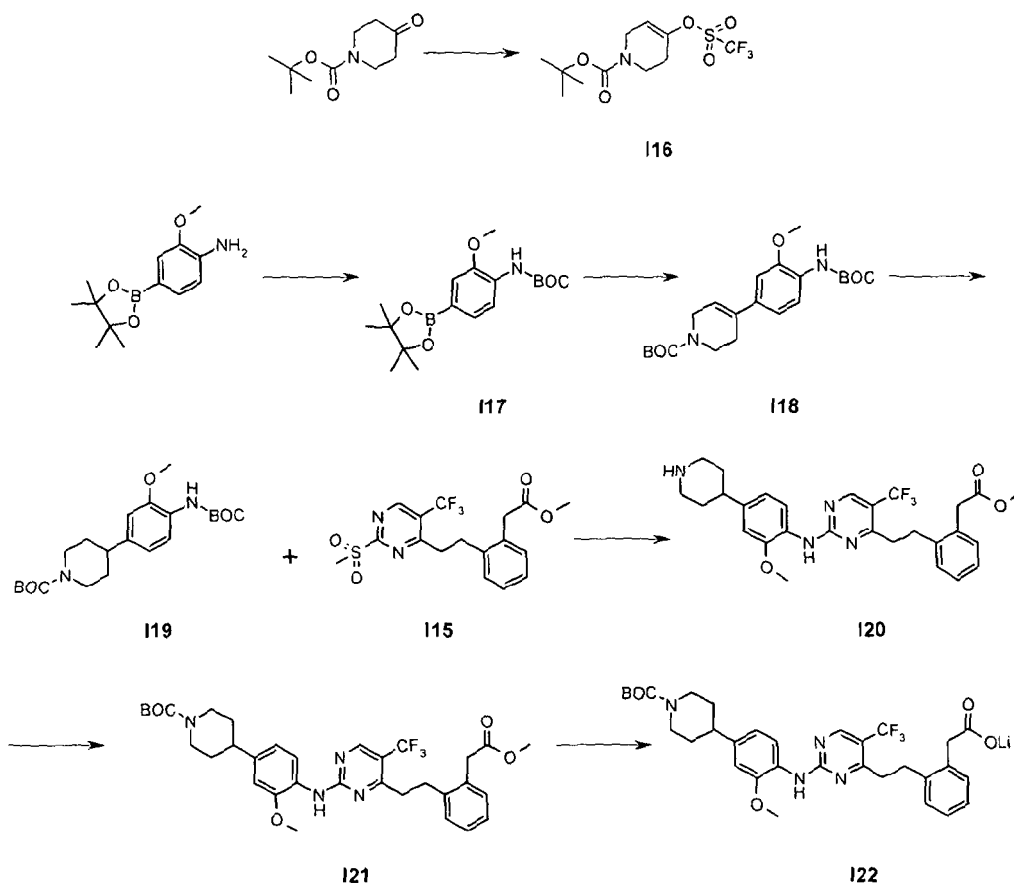
4-Yodo-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (I12) (2,00 g, 6,24 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (438 mg, 625 μmol), CuI (119 mg, 625 μmol) y trifenilfosfina (164 mg, 625 μmol) se colocaron en un vial de reacción de microondas seco al horno en una atmósfera de nitrógeno. 2-(2-etinilfenil)acetato de metilo (I4) (1,31 g, 7,49 mmol), se añadieron THF (20 ml) y trietilamina (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C con irradiación con microondas durante 10 min. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida, a continuación el residuo se adsorbió sobre sílice a partir de DCM. El material preabsorbido se cromatografió sobre gel de sílice (0-25 % acetato de etilo/benzina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I13) (1,571 g, 69 %) en forma de un sólido de color naranja; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,7; 1,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,29 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,71 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 2,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H).

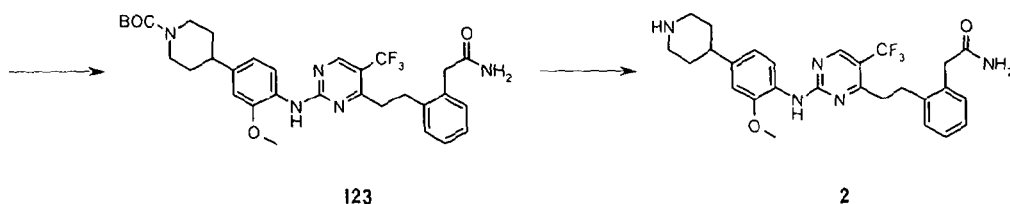
(d) 2-(2-((2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etnil)fenil)acetato de metilo (I14)

2-(2-((2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etnil)fenil)acetato de metilo (I13) (3,14 g, 8,57 mmol) se disolvió en DCM (150 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. mCPBA (70 %; 4,65 g, 18,9 mmol) se añadió a continuación la mezcla de reacción, se dejó calentar a temperatura ambiente, momento en el cual, se continuó la agitación durante la noche. La mezcla en bruto se lavó con NaHCO₃ al 10 % (200 ml) y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), después se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo claro. El sólido se adsorbió sobre sílice, a continuación se cromatografió sobre gel de sílice (0-50 % acetato de etilo/ bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I14) (2,876 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 3H), 3,43 (s, 3H). CLEM Método C: tr 5,90 min; m/z 421,0 (M+Na), 399,1 (M+1), 367,0 (M-OMe), 339,1 (M-COOMe).

(e) 2-(2-(2-(2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I15)

2-(2-((2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etnil)fenil)acetato de metilo (I14) (1,50 g, 3,76 mmol) se recogió en DMF (30 ml) a continuación se añadió Pd/Cal al 10 % (750 mg). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite, en lavado con MeOH. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un líquido de color amarillo que se adsorbió sobre sílice. El material de sílice absorbido se cromatografió sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I15) (1,38 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,12 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 9,6, 6,3 Hz, 2H). CLEM Método C: tr 5,92 min; m/z 425,1 (M+Na), 403,1 (M+1), 401,1 (M-1), 371,1 (M-OMe), 343,1 (M-COOMe).

Ejemplo 2: 2-(2-(2-(2-(2-Metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (2)



(a) 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (I16)

5 Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2 M en heptano/THF/etilbenceno; 15,1 ml, 30,1 mmol) a una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 15,1 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos. A continuación se añadió gota a gota una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (6,46 g, 18,1 mmol) en THF (60 ml) durante 30 minutos a la reacción y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a -78 °C. A continuación, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El disolvente se eliminó parcialmente (ca 80 ml) y la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se añadió DCM (50 ml) a la solución y las capas se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución 0,2 M de ácido cítrico (50 ml), NaOH 1 M (50 ml), salmuera (50 ml) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-10 % éter dietílico en bencina de petróleo 40-60 °C) para proporcionar el compuesto del título (I16) (2,48 g, 50 %) en forma de un aceite de color naranja que cristalizó después de la refrigeración a -18 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,76 (s, 1H), 4,05 - 4,04 (m, 2H), 3,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,46 - 2,43 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

(b) (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de terc-butilo (I17)

20 2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,00 g, 4,01 mmol), anhídrido de Boc (1,75 g, 8,02 mmol) y tolueno (10 ml) se agitaron en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 20 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida, a continuación, el residuo se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía (SiO₂, 0-20 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I17) (1,40 g, 100 %) en forma de un sólido incoloro; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,8, 6,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,35 (s, 12H). CLEM Método C: tr 6,85 min.

(c) 4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (I18)

30 A una solución de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (I16) (474 mg, 1,43 mmol), (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *terc*-butilo (I17) (500 mg, 1,43 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (165 mg, 0,143 mmol) en DME (15 ml) se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ 3,5 M (2,00 ml, 5,0 equiv.) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 16 horas. En el enfriamiento a temperatura ambiente acetato de etilo (70 ml) se añadió y la solución resultante se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió (SiO₂, 0-20 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I18) (520 mg, 90 %) en forma de un líquido amarillo pálido; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,51 (s, 9H). CLEM Método C: tr 6,87 min; *m/z* 349,1 [M-*t*-Bu+2]⁺.

(d) 4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I19)

45 Una suspensión de 4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (I18) (500 mg, 1,23 mmol) y Pd/C al 10 % (50 mg) en MeOH (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo (70 ml) a continuación, el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se cromatografió (SiO₂, 0-20 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I19) (411 mg, 82 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,57 (ddd, *J* = 12,1, 9,0, 3,3 Hz, 1H), 1,79 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 9H).

(e) 2-(2-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I20)

55 2-(2-(2-(2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I15) (200 mg, 0,497 mmol) y 4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I19) (303 mg, 0,745 mmol) se disolvieron en trifluoroetanol (4 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (200 µl) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C con irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se separó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (I20) (215 mg, 82 %) como un líquido de color pardo claro; ¹H RMN (400 MHz, d₆-Acetona) δ 8,64 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz,

1H), 7,29 (ddd, $J = 13,2, 6,9, 1,7$ Hz, 3H), 7,22 (ddd, $J = 8,9, 6,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 5H), 3,27 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,22-3,06 (m, 4H), 3,00 (s, 1H), 2,34-2,17 (m, 2H), 2,12 (dd, $J = 4,0, 3,5$ Hz, 2H), 2,08 (dt, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 3H). CLEM Método C: tr 5,23 min; m/z 529,1 $[M+1]^+$.

5 (f) 4-(3-metoxi-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I21)

10 Una solución de 2-(2-(2-(2-(2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I20) (300 mg, 0,567 mmol) y anhídrido de Boc (247 mg, 1,13 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida para dar un líquido de color pardo que se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía (SiO_2 , 0-15 % MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (I21) (210 mg, rendimiento del 59 %) como un líquido de color pardo; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31-7,18 (m, 4H), 6,87 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,26 - 3,02 (m, 4H), 2,84 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 1,87 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,66 (dd, $J = 12,9, 3,4$ Hz, 2H), 1,52 (s, 9H). CLEM Método C: tr 7,24 min; m/z 629,2 $[M+1]^+$, 627,0 $[M-1]^-$.

20 (g) 2-(2-(2-(2-(4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de litio (I22)

25 Una solución de 4-(3-metoxi-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato *terc*-butilo (I21) (210 mg, 0,334 mmol) y LiOH. H_2O (42 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml), agua (2 ml) y MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (I22) en forma de un sólido de color amarillo claro, 300 mg, masa en exceso debido a las sales inorgánicas presentes. CLEM Método C: tr 7,31 min; m/z 615,1 $[M+1]^+$, 613,2 $[M-1]^-$.

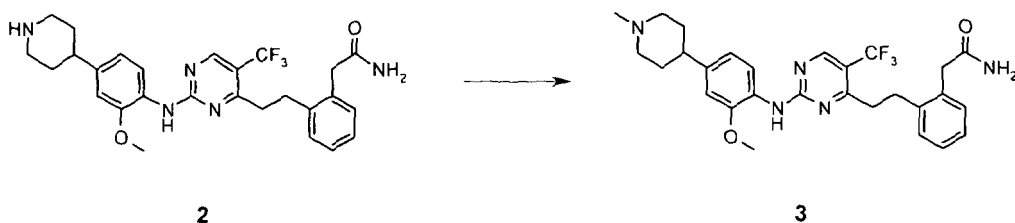
30 (h) 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I23)

35 Una solución de 2-(2-(2-(2-(4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de litio (I22) (210 mg, 0,338 mmol), HATU (257 mg, 0,676 mmol), cloruro de amonio (362 mg, 6,76 mmol) y DIPEA (115 μ l) en DMF seca (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con $NaHCO_3$ al 10 %, a continuación se secó la capa orgánica ($MgSO_4$). Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida y se cromatografió el residuo (SiO_2 , 0-100 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 $^{\circ}C$) para dar el compuesto del título (I23) (185 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 4,4, 2,4$ Hz, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 39,2$ Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,20 - 3,02 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,84 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,62 (dd, $J = 12,3, 3,5$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H). CLEM Método C: tr 6,64 min; m/z 636,2 $[M+Na]^+$, 614,1 $[M+1]^+$, 612,2 558,2 $[M-t-Bu+2]^+$.

(i) 2-(2-(2-(2-(2-Metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (2)

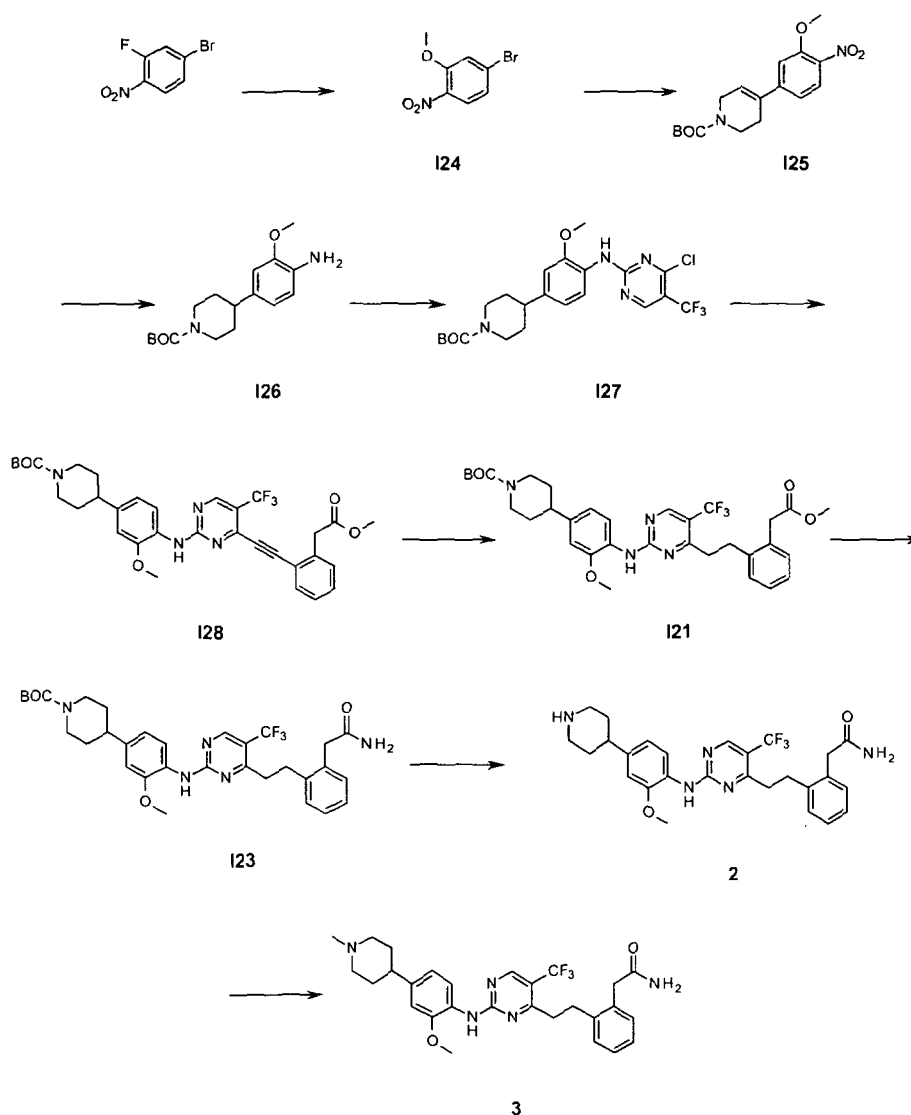
45 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución agitada de 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato *terc*-butilo (I23) (185 mg, 0,301 mmol) en DCM (10 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. se añadieron DCM (20 ml) y una solución de $NaHCO_3$ al 10 % (10 ml) a continuación la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (2) (125 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro; 1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,28-7,12 (m, 3H), 6,94 (s a, 2H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 11,8; 3,1$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,42 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,24 - 3,02 (m, 4H), 2,91 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,10-1,83 (m, 4H). CLEM Método C: tr 4,92 min; m/z 514,1 $[M+1]^+$, 521,1 $[M-1]^-$.

55 **Ejemplo 3:** 2-(2-(2-(2-(2-Metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (3)



Se añadió una solución de formaldehído (37 % ac.; 32 µl, 0,39 mmol) a una solución agitada de 2-(2-(2'-(2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (2) (40 mg, 78 µmol) en MeOH seco (2 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0,39 mmol) con nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía (SiO₂, 0-20 % de MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (3) (25 mg, 61 %) en forma de un sólido; ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,53 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 4H), 6,92 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,12 (s a, 1H), 5,84 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,60 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 3,24 - 3,03 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 2H), 2,01 (m, 2H). CLEM Método C: tr 4,92 min; m/z 528,1 [M+1]⁺, 526,1 [M-1]⁻.

Ejemplo 3A: Síntesis alternativa de 2-(2-(2-(2-(2-Metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (2) y 2-(2-(2-(2-(2-Metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (3)



(a) 4-Bromo-2-metoxi-1-nitrobenceno (I24)

Se añadió sodio metal (3,14 g, 136 mmol) por partes a metanol (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Una vez que se obtuvo una solución homogénea, se añadió 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (20,0 g, 91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. Los compuestos volátiles se evaporaron y el residuo sólido se suspendió en agua (400 ml). La suspensión resultante se filtró lavando con agua (2x50 ml). La torta de filtro se secó al aire para dar el compuesto del título (I24) (20,1 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H). CLEM Método C: tr 5,85 min.

(b) 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I25)

Una mezcla de 4-bromo-2-metoxi-1-nitrobenceno (*I24*) (2,364 g, 10,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 9,70 mmol), carbonato potásico (4,02 g, 29,1 mmol) y DMF (60 ml) se desgasificó con tres ciclos de vacío/nitrógeno, a continuación se añadió PdCl₂(dppf)-solvato de DCM (450 mg, 6 mol %) con nitrógeno en un tubo de Schlenk. Se preparó un segundo tubo de la misma manera (es decir, un total de 6,00 g de boronato de partida), y ambos tubos se calentaron a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 17 horas, ambos tubos se enfriaron con nitrógeno y se añadieron a 5 % p/v de cloruro de litio acuoso (600 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter (300 ml) y acetato de etilo (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (600 ml) y salmuera (600 ml), se secaron (sulfato sódico) a continuación se evaporaron con sequedad. El residuo se cromatografió (cartucho de sílice de 120 g, 0-60 % de acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*I25*) (5,863 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,12 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,49 (s, 9H). CLEM Método C: tr 6,27 min; *m/z* 279,0 [M-tBu+2H]⁺, 235,1 [M-Boc+2H]⁺.

(c) 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I26)

4-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (*I25*) (5,609 g, 16,78 mmol) se disolvió en 1:1 etanol: se añadió acetato de etilo (500 ml) y Pd/C (2,50 g). La mezcla se agitó vigorosamente con hidrógeno durante cinco horas, a continuación se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (500 ml) y los filtrados combinados se evaporaron para dar el compuesto del título (*I26*) (4,93 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,69 - 6,60 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,78 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,54 (tt, J = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). CLEM Método C: tr 4,91 min; *m/z* 251,1 [M-tBu+2H]⁺, 207,2 [M-Boc+2H]⁺.

(d) 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I27)

Una solución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (981 mg, 4,52 mmol) en 1:1 *tert*-butanol: dicloroetano (40 ml) se enfrió a 0 °C con nitrógeno, a continuación se añadió 1,0 M de cloruro de cinc(II) en éter (4,52 ml, 4,52 mmol) gota a gota. Después de una hora se añadió gota a gota una solución de 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (*I26*) (1,26 g, 4,11 mmol) y trietilamina (0,860 ml, 6,17 mmol) en 1:1 de *tert*-butanol:dicloroetano (50 ml) gota a gota a -10 °C, a continuación, la mezcla se agitó durante 16 horas dejando que la temperatura aumentara hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se evaporó sobre sílice y se cromatografió (cartucho de sílice de 120 g, 0-10 % de acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*I27*) (1,277 g, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,64 (tt, J = 12,1, 3,6 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,69 - 1,54 (m, se solapa con agua), 1,49 (s, 9H). CLEM Método C: tr 7,12 min; *m/z* 431,0 [M-tBu+2H]⁺, 387,1 [M-Boc+2H]⁺; *m/z* 485,1 [M-H]⁻.

(e) 4-(3-metoxi-4-((4-((2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)etinil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I28)

Una mezcla de 2-(2-etinilfenil)acetato de metilo (*I4*) (0,472 g, 2,71 mmol), 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (*I27*) (1,10 g, 2,26 mmol), trifenilfosfina (59 mg, 10 mol %), yoduro de cobre (I) (43 mg, 10 mol %), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (79 mg, 5 mol %), DMF (12 ml) y trietilamina (1,26 ml, 9,04 mmol) se desgasificó con nitrógeno en un tubo de microondas, a continuación se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 minutos. Se prepararon tres tubos adicionales y se calentaron como se ha descrito anteriormente (es decir un total de 4,40 g de *I27*). Las mezclas enfriadas se combinaron, y se vertieron en agua (600 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x 250 ml) a continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron con sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se cromatografió (cartucho de sílice de 120 g, 0-50 % de acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*I28*) (5,52 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,81 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,64 (tt, J = 12,2, 3,6 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,69-1,55 (m, se solapa con agua), 1,49 (s, 9H). CLEM Método C: tr 7,05 min; *m/z* (625,1 [M+H]⁺, 569,1 [M-tBu+2H]⁺; *m/z* 623,2 [M-H]⁻.

(f) 4-(3-metoxi-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I21) 4-(3-metoxi-4-((4-((2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)etinil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I28) (5,52 g,

8,84 mmol) se disolvió en DMF (250 ml), a continuación se añadieron trietilamina (1 ml) y Pd/C (2,50 g) se añadieron y la mezcla se agitó a 30 °C con hidrógeno. Después de 16 horas la mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con DMF (250 ml). Trietilamina (1 ml) y Pd/C (2,50 g) se añadieron a los filtrados combinados y la mezcla se agitó

a 30 °C con hidrógeno. Después de 18 horas la mezcla resultante se filtró a través de celite lavando con acetato de etilo (300 ml). El filtrado se dividió en dos lotes; cada lote se vertió en agua (800 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x 300 ml). Los extractos de acetato de etilo de cada lote se combinaron, se lavaron con agua (2x 500 ml) y salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron. Las dos elaboraciones se combinaron y se cromatografiaron (cartucho de sílice de 120 g, 0-20 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*I21*) (3,620 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, se solapa con CHCl₃), 6,85 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,19 - 3,01 (m, 4H), 2,81 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 2,64 (tt, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,70 - 1,57 (m, se solapa con agua), 1,49 (s, 9H). CLEM Método C: tr 7,14 min; *m/z* 629,2 [M+H]⁺, 573,1 [M-tBu+2H]⁺; *m/z* 627,2 [M+H].

(g) 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*I23*)

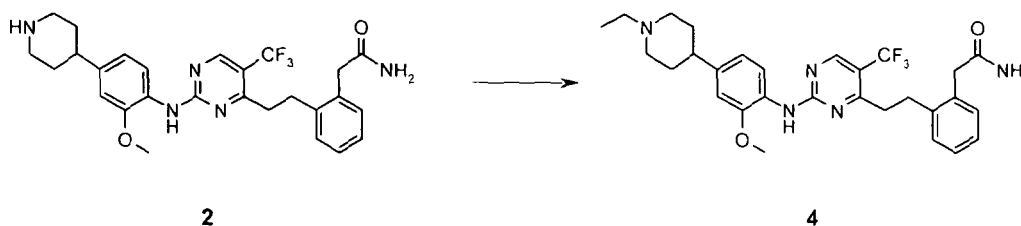
4-(3-metoxi-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*I21*) (3,62 g, 5,76 mmol) se disolvió en THF (200 ml) a continuación, se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (1,21 g, 28,8 mmol) en agua (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentró. El residuo se vertió en bicarbonato sódico saturado (200 ml) y agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se evaporó a partir de tolueno, a continuación se disolvió en THF (70 ml) y DMF (12 ml) a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó vigorosamente a la vez que se añadieron HOBT (1,012 g, 7,49 mmol), EDCI.HCl (1,330 g, 7,49 mmol) y DIPEA (5,02 ml, 28,8 mmol). Después de cinco minutos, se añadió carbonato de amonio (2,77 g, 28,8 mmol) se añadió y se continuó la agitación durante 16 horas. La mezcla resultante se vertió en bicarbonato de sodio (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 de salmuera saturada: agua (2x300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se cromatografió (cartucho de sílice de 120 g, 0-80 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*I23*) (2,698 g, 76 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, se solapa con CHCl₃ residual), 6,86 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,18-3,04 (m, 4H), 2,81 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,64 (tt, J = 12,0, 3,4 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,69 - 1,55 (m, se solapa con agua), 1,49 (s, 9H). CLEM Método C: tr 6,59 min; *m/z* 614,2 [M+H]⁺, 558,1 [M-tBu+2H]⁺; *m/z* 612,2 [M-H].

(h) 2-(2-(2-(2-((2-Metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (2)

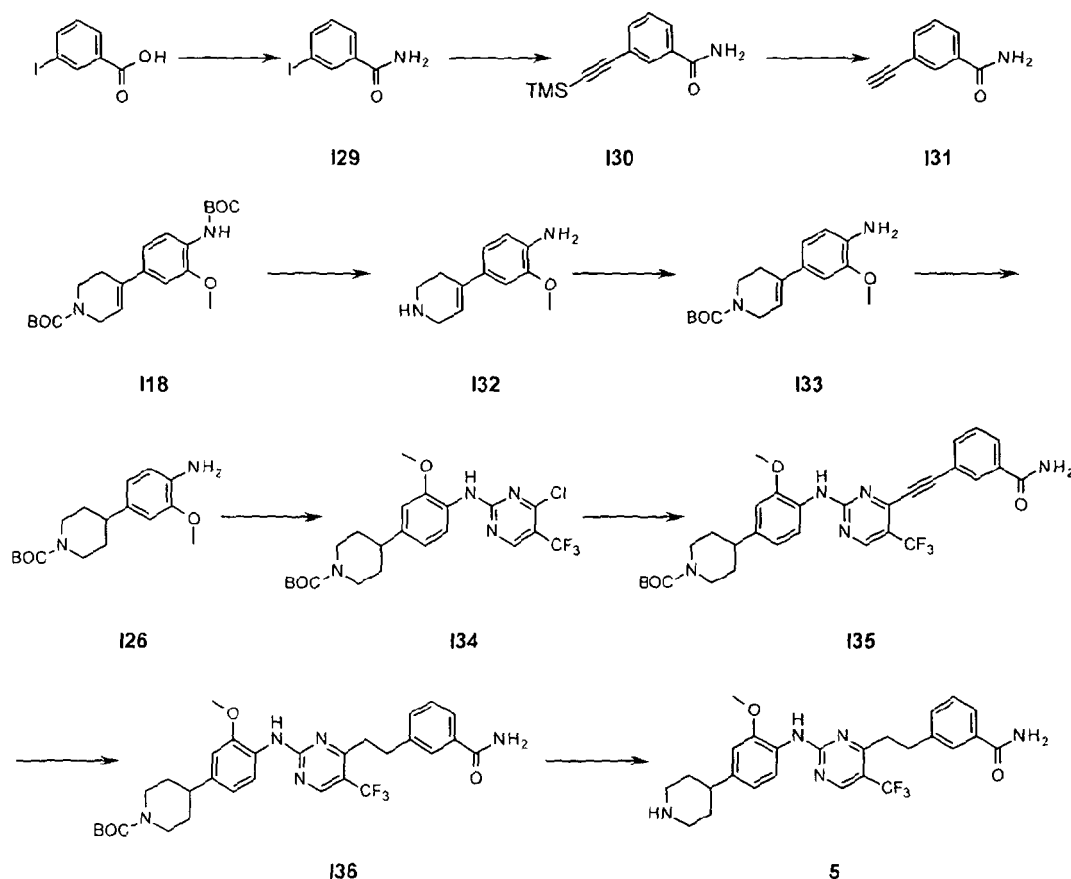
Una solución de 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*I23*) (2,694 g, 4,39 mmol) se disolvió en diclorometano (150 ml), y se añadió TFA (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas, a continuación se concentró. El residuo se suspendió en hidróxido sódico al 10 % (200 ml) a continuación se extrajo con acetato de etilo (5x200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron con sulfato sódico y se evaporaron para dar el compuesto del título (2) (2,252 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, se solapa con CHCl₃), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,43 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,20 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 4H), 2,75 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,61 (tt, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 1,89-1,76 (m, se solapa con agua), 1,67 (cd, J = 12,7, 3,9 Hz, 2H). CLEM Método C: tr 4,92 min; *m/z* 514,1 [M+H]⁺, 536,1 [M+Na]⁺; *m/z* 512,2 [M-H].

(i) 2-(2-(2-(2-((2-Metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (3)

2-(2-(2-(2-((2-Metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (2) (2,249 g, 4,38 mmol) se disolvió en metanol (220 ml) y se añadió solución de formaldehído al 37 % (0,483 ml, 17,5 mmol). Después de cinco minutos se añadió tris(acetoxi)borohidruro de sodio (4,641 g, 21,9 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Los compuestos volátiles se evaporaron y el residuo se suspendió en una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (5x200 ml), a continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El residuo se evaporó a partir de éter y las trazas de disolvente se retiraron a alto vacío para dar el compuesto del título (3) (2,196 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, se solapa con CHCl₃), 6,88 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,16-3,06 (m, 4H), 2,99 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,48 (tt, J = 10,5, 5,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (td, J = 11,1, 4,1 Hz, 2H), 1,89-1,77 (m, se solapa con agua). CLEM Método C: tr 4,94 min; *m/z* 528,1 [M+H]⁺, 550,1 [M+Na]⁺; *m/z* 526,2 [M-H].

Ejemplo 4: 2-(2-(2-((4-(1-Etilpiperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (4)

Se añadió acetaldehído (18 mg, 0,39 mmol) a una solución agitada de 2-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (2) (40 mg, 78 μ mol) en MeOH seco (2 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0,39 mmol) con nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía (SiO₂, 0-20 % de MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (4) (10 mg, 24 %) como un sólido ligeramente coloreado; ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,52 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,28-7,14 (m, 4H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,87 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,20 - 3,01 (m, 6H), 2,73 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,42 - 2,21 (m, 3H), 2,02 (d, *J* = 18,0 Hz, 4H), 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). CLEM Método C: tr 4,96 min; *m/z* 542,2 [M+1]⁺, 540,1 [M-1]⁻.

Ejemplo 5: 3-(2-(2-((2-Metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)benzamida (5)**(a) 3-Yodobenzamida (I29)**

A una solución agitada de ácido 3-yodobenzoico (2,00 g, 8,06 mmol) y DIPEA (5,62 ml, 32,3 mmol) en MeCN (100 ml) a temperatura ambiente se añadió HOBT (1,63 g, 12,1 mmol) y EDCI.HCl (2,32 g, 12,1 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió carbonato de amonio (4,65 g, 48,4 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío para producir un sólido en bruto que se suspendió en agua (100 ml). La suspensión resultante se sometió a sonicación durante 10 minutos, a continuación el sólido se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (20 ml) y se secó para producir el compuesto del título (I29) (1,65 g 83 %) en forma de un sólido de color pardo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (ddd, *J* = 7,9, 1,7,

1,1 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,1 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,18 - 5,49 (m, J = 137,3 Hz, 2H). CLEM Método C: tr = 5,04 min; m/z = 248 [M+1]⁺.

(b) 3-((Trimetilsilil)etnil)benzamida (I30)

Una solución de 3-yodobenzamida (I29) (1,65 g, 6,66 mmol), Cu(I)I (127 mg, 0,666 mmol) y trifenilfosfina (524 mg, 2,00 mmol) en THF (100 ml) y trietilamina (4,64 ml, 33,3 mmol) se sometió a sonicación durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. PdCl₂(PPh₃)₂ (642 mg, 0,67 mmol) y TMS acetileno (1,88 ml, 13,3 mmol) se añadieron a continuación y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los compuestos volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (0-50 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I30) (1,53 g); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,2 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,29 (td, J = 7,8, 0,5 Hz, 1H), 0,15 (s, 9H).

(c) 3-Etnilbenzamida (I31)

se añadió carbonato potásico (1,84 g, 13,3 mmol) a una solución agitada de 3-((trimetilsilil)etnil)benzamida (I30) (1,45 g, 6,66 mmol) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos, a continuación se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y tras secar al aire este se suspendió en una mezcla 1:1 de acetona y metanol (15 ml). Después de la sonicación la suspensión resultante se filtró para dar el compuesto del título (I31) (335 mg, 35 %) que se usó sin purificación adicional.

(d) 2-Metoxi-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina (I32)

A una solución de 4-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I18) (6,7 g, 0,016 mol) en DCM (60 ml) se añadió TFA (6,0 ml, 0,081 mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. se añadieron 5 ml más de TFA y la reacción se agitó durante 6 horas más. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se recogió en CH₃CN/H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título (I32) en forma de la sal de TFA (6,38 g, 91 %) en forma de un aceite de color pardo; ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 7,31 (dd, J = 7,3, 2,8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,20 (tt, J = 3,4, 1,6 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,77 (ddd, J = 8,0, 3,9, 1,9 Hz, 2H). CLEM Método C: tr 1,38 min; m/z 201,1 [M+H]⁺.

(e) terc-Butil 4-(4-amino-3-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I33)

A una solución agitada de 2-metoxi-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina (I32) (6,38 g, 14,8 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de (Boc)₂O (3,27 g, 15,0 mmol) en MeOH (20 ml) gota a gota durante 5 minutos y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se capturó en una solución de NaOH 2 M (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4x50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) después se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (I33) (1,97 g, 43 %) en forma de un aceite de color pardo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 2,49 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

(f) 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I26)

A una suspensión de Pd/C al 10 % (0,068 g) en DMF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de 4-(4-amino-3-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I33) (2,0 g, 6,5 mmol) en EtOH (50 ml) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (I26) (1,42 g, 72 %) en forma de un sólido de color pardo claro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,66 - 6,58 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 4H), 2,53 (tt, J = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,55 (tdd, J = 11,5, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

(g) 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I34)

Se añadió cloruro de cinc (1,0 M en Et₂O) (8,56 ml, 8,56 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (1,06 ml, 7,85 mmol) en 1:1 DCE/t-BuOH (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y a continuación se añadió 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I26) (1,97 g, 7,13 mmol) en 1:1 de DCE/t-BuOH (30 ml). Una solución de trietilamina (600 µl, 0,432 mmol, 1,1 equiv.) en 1:1 DCE/t-BuOH (10 ml) se añadió a continuación gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos más a 0 °C tras la adición final y a continuación a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un residuo de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-45 % EtOAc en bencina de petróleo 40-60 °C) para dar un aceite de color amarillo pálido que solidificó tras un periodo de reposo. Este se trituró secuencialmente con agua, 1:1 agua/MeOH y MeOH y el precipitado se filtró para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se recrystalizó en agua para dar el compuesto del título (I34) (0,92 g,

30 %) en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,64 (tt, $J = 12,1,3,6$ Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). CLEM Método C: tr 7,00 min; $m/z = 487,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431,0 $[\text{M}-\text{Butilo}+\text{H}]^+$, 485,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5 (h) 4-(4-((4-((3-carbamoylphenyl)etynil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I35)

10 A una mezcla de 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I34) (0,098 g, 0,20 mmol), 3-etinilbenzamida (I31) (0,038 g, 0,26 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (9 mg, 0,01 mmol), trifenilfosfina (0,010 g, 0,04 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,009 g, 0,05 mmol) en DMF (2 ml), que se había desgasificado con nitrógeno durante 10 minutos, se añadió trietilamina (0,090 ml, 0,65 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, a continuación se calentó a 120 °C durante 25 minutos con irradiación con microondas. en enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla resultante se dejó durante la noche, a continuación se añadió una
15 porción adicional de 3-etinilbenzamida (I26) (0,047 g, 0,32 mmol). Después de desgasificar con nitrógeno, la reacción se calentó a 120 °C durante 25 minutos con irradiación con microondas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-70 % EtOAc/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I35) (0,073 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93
20 (ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,81 (m, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,64 (tt, $J = 12,2, 3,4$ Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). CLEM Método C: tr 6,59 min; m/z 496,1 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, 540,0 $[(\text{M}-\text{t-Bu})+\text{H}]^+$.

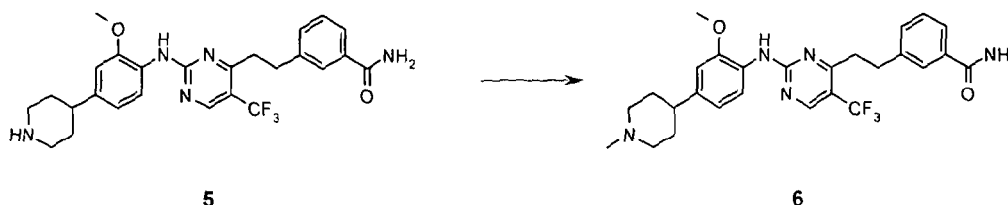
25 (i) 4-(4-((4-((3-carbamoylphenyl)etynil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I36)

Una mezcla de 4-(4-((4-((3-carbamoylphenyl)etynil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I35) (0,073 g, 0,12 mmol) y paladio sobre carbono activado al 10 % (0,042 g) en DMF (3 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó hasta
30 sequedad a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (20-100 % acetona/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I36) (0,070 g, 95 %).

(j) 3-(2-(2-((2-Metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)benzamida (5)

35 Una mezcla de 4-(4-((4-((3-carbamoylphenyl)etynil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I36) (0,070 g, 0,12 mmol) y TFA (0,200 ml, 2,61 mmol) en THF (3 ml) se agitó 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeótropa con tolueno. A continuación se purificó el residuo usando un cartucho SCX (MeOH, 0,5 % NH_3/MeOH). el eluyente metanólico de amoníaco se concentró, a continuación se disolvió en acetonitrilo caliente, que se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución
40 de acetonitrilo enfriada se filtró y el filtrado se concentró, se capturó en acetonitrilo caliente (2 ml) y agua (1 ml) a continuación se liofilizó para dar el compuesto del título (5) (49,4 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. Una parte de este material se purificó adicionalmente HPLC autopreparativa controlada por masa para dar el compuesto del título (5) (4,5 mg) como un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,90 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,82 (ddd, $J = 7,9, 3,4, 1,5$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,64 (m, 2H). CLEM Método C: tr 4,89 min; m/z 500,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

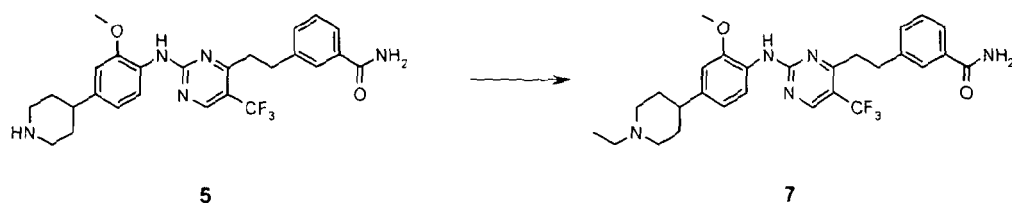
50 **Ejemplo 6: 3-(2-(2-((2-Metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)benzamida (6)**



55 A una solución de 3-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)benzamida (5) (0,021 g, 0,042 mmol) en metanol anhidro (2,00 ml) se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,012 ml, 0,16 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,044 g, 0,21 mmol) en una atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO_3 (10 ml). La solución acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y agua (10 ml) después se secaron usando un cartucho de separación de fases. Los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida y se purificaron usando

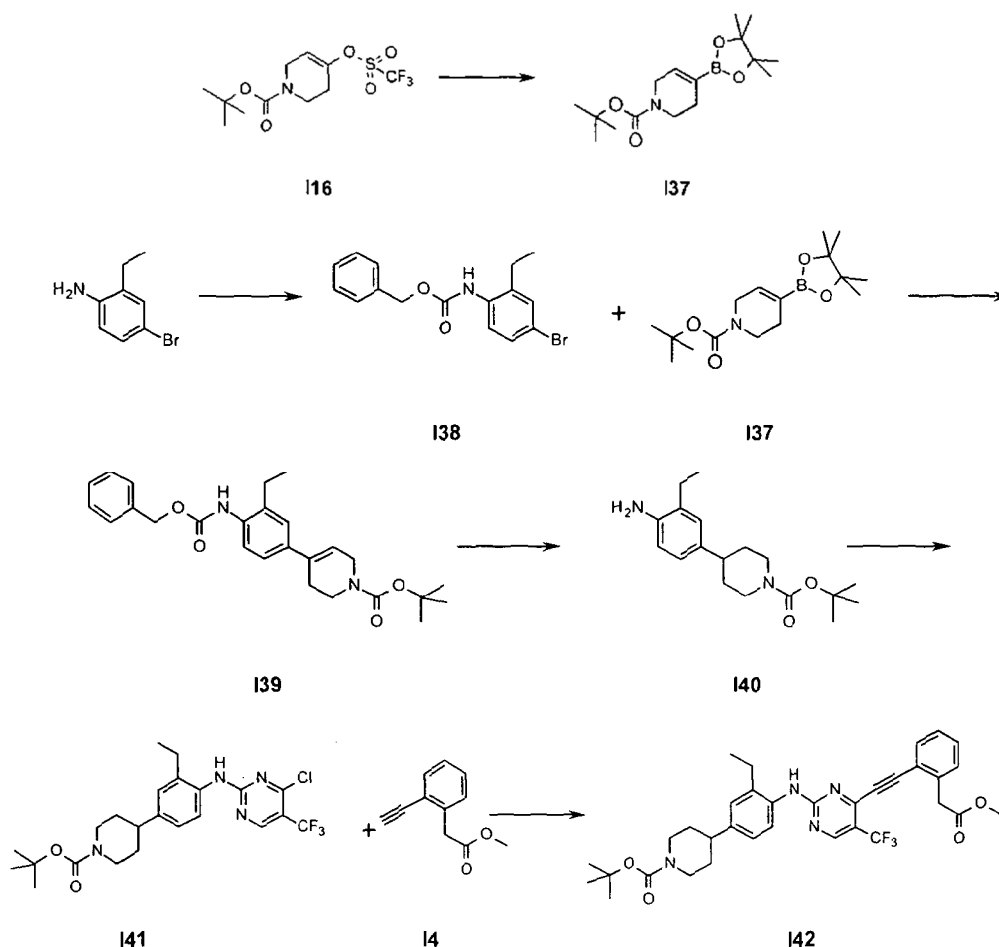
cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-30 % de MeOH/EtOAc + 1 % de NH₃ etanólico 2 M). A continuación, el producto se capturó en un mínimo de acetonitrilo caliente y agua y se liofilizó para dar el compuesto del título (6) (0,016 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-Acetona) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (td, J = 11,2, 3,8 Hz, 2H), 1,78 (m, 4H). CLEM Método C: tr 4,97 min; m/z 514,2 [M+H]⁺.

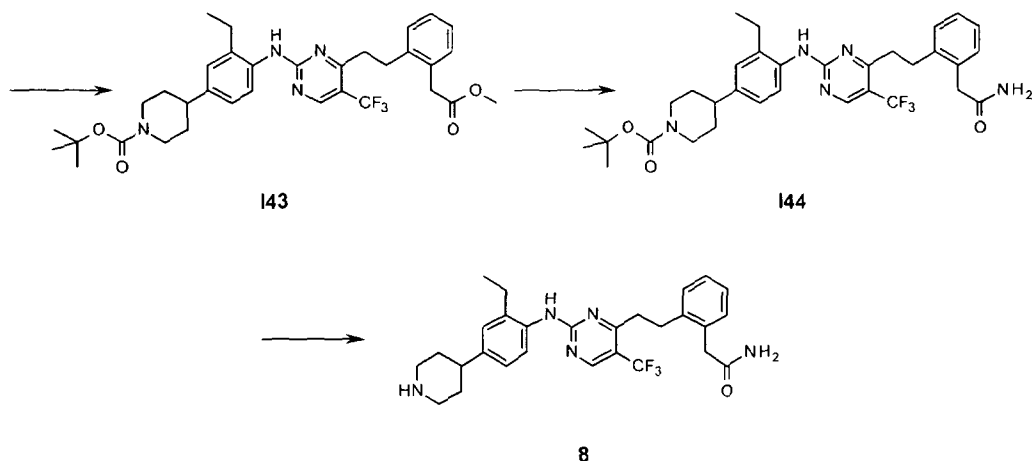
Ejemplo 7: 3-(2-(2-((4-(1-Etilpiperidin-4-il)-2-metoxifenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)benzamida (7)



A una solución de 3-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)benzamida (5) (0,021 g, 0,04 mmol) en metanol (2,00 ml) se añadió acetaldehído (0,010 ml, 0,18 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,044 g, 0,21 mmol) en un atmósfera de N₂. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-30 % de MeOH/EtOAc + 1 % de NH₃ etanólico 2 M). El producto se purificó adicionalmente usando HPLC autopreparativa controlada por masa para dar el compuesto del título (7) (3,5 mg, 16 %); ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-Acetona) δ 8,62 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (ddd, J = 7,5, 1,4, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM Método C: tr 4,98 min; m/z 528,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: 2-(2-(2-(2-((2-Etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (8)





5 (a) *terc-Butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I37)*

Bis(pinacolato)de diboro (0,511 g, 2,01 mmol), acetato potásico (0,592 g, 6,04 mmol), dppf (56 mg, 5 mol %), y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ solvato de diclorometano (83 mg, 5 mol %) se cargaron en un tubo Schlenk, y se purgaron con nitrógeno. Se añadió una solución de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (I16) (1,00 g, 3,02) en dioxano (5 ml), la mezcla se desgasificó con 3x ciclos de vacío/nitrógeno, a continuación se llevó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 16 horas la mezcla se enfrió, y se añadió a agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x50 ml), y los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. La cromatografía (cartucho de sílice de 40 g, 0-100 % de acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I37) (383 mg, rendimiento del 62 %) como un sólido cristalino de color blanco; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,45 (s, 1H), 3,94 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (s). CLEM Método C: tr 6,48 min; m/z 254,2 $[\text{M-tBu}+2\text{H}]^+$, 210,2 $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$.

20 (b) *(4-bromo-2-etilfenil)carbamato de bencilo (I38)*

4-Bromo-2-etilanilina (500 mg, 2,50 mmol) se disolvió en tolueno (25 ml), carbonato sódico (397 mg, 3,75 mmol) y cloroformato de bencilo (0,428 ml, 3,00 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó con nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 20 horas, se añadió agua (25 ml), la fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. La cromatografía (cartucho de sílice de 40 g, 0-100 % de acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I38) (708 mg, 85 %) como un sólido de color rosa; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 7H), 6,43 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,54 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CLEM Método C: tr 6,46 min; m/z 258,0 $[\text{M-PhCH}_2\text{O}+\text{CH}_3\text{OH}]^+$.

30 (c) *4-(4-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-etilfenil)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (I39)*

carbonato potásico (215 mg, 1,55 mmol) el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (I37) (160 mg, 0,517 mmol), (4-bromo-2-etilfenil)carbamato de bencilo (I34) (182 mg, 0,543 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -solvato de DCM solvato (22 mg, 5 % en moles) y DMF (5 ml) se cargaron en un tubo Schlenk, y se desgasificaron con 3x ciclos de vacío/nitrógeno. La mezcla se llevó a 80 °C con nitrógeno, a continuación, después de 18 horas se enfrió y se vertió en agua (100 ml). se añadieron DCM (75 ml) y salmuera (50 ml), la fase acuosa se lavó con más DCM (2x75 ml), y los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. La cromatografía (cartucho de sílice de 40 g, 0-80 % de acetato de etilo/bencina de petróleo a 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I39) (129 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite incoloro; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 5H), 7,22 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,06 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CLEM Método C: tr 6,67 min; m/z 337,1 $[\text{M-Boc}+2\text{H}]^+$, 381,1 $[\text{M-tBu}+2\text{H}]^+$.

45 (d) *4-(4-amino-3-etilfenil)piperidina -1-carboxilato de terc-butilo (I40)*

4-(4-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-etilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (I39) (0,500 g, 1,14 mmol) se disolvió en etanol (20 ml), y se añadió una suspensión de Pd/C al 10 % (0,25 g) en etanol (2 ml). La mezcla se agitó con hidrógeno durante 18 horas, después se filtró a través de celite, lavando el celite con etanol (30 ml). Los filtrados combinados se evaporaron, y la cromatografía (cartucho de sílice de 12 g, 0-80 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I40) (0,212 g, rendimiento del 61 %) como un

jarabe de color rosa; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,78 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,59 - 2,46 (m, 3H), 1,78 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,66-1,53 (m, se solapa con agua), 1,48 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM Método C: tr 5,33 min; m/z 249,2 $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$, 205,2 $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$.

5

(e) 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I41)

Una solución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (166 mg, 0,766 mmol) en 1:1 DCE: t -BuOH (5 ml) se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. se añadió cloruro de cinc 1,0 M (II) en éter (0,77 ml, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora. se añadió 4-(4-amino-3-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I40) (212 mg, 0,70 mmol) en 1:1 DCE: t -BuOH (5 ml) gota a gota, y después de 30 minutos se añadió trietilamina (146 μl , 1,05 mmol) en 1:1 DCE: t -BuOH (5 ml) se añadió y la mezcla se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 horas la mezcla se concentró, y la cromatografía (cartucho de sílice de 12 g, 0-50 % de acetato de etilo/ciclohexano) proporcionó el compuesto del título (I41) (283 mg, rendimiento del 84 %) como un sólido de color rosa pálido; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 2,80 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 3H), 1,83 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). CLEM Método C: tr 6,94 min; m/z 429,1 $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$, 385,1 $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$; m/z 483,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

(f) terc-Butil 4-(3-etil-4-((4-((2-metoxi-2-oxoetil)fenil)etnil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de tercbutilo (I42)

Una mezcla de 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I41) (283 mg, 0,584 mmol), 2-(2-etnilfenil)acetato de metilo (I4) (122 mg, 0,700 mmol), yoduro de cobre(I) (17 mg, 15 mol %), trifenilfosfina (23 mg, 15 mol %), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (41 mg, 10 mol %), trietilamina (0,33 ml, 2,3 mmol) y DMF (3 ml) se desgasificó con nitrógeno, a continuación se calentó con irradiación con microondas (120 °C/15 min). La mezcla enfriada se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x50 ml), se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. La cromatografía (cartucho de sílice de 12 g, 0-80 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I42) (311 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite de color pardo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,46 - 7,28 (m), 7,15 - 7,08 (m), 4,25 (s, 2H), 3,95 (s, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,80 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 3H), 1,84 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,65 (td, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). CLEM: tr 7,01 min; m/z 623,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 567,1 $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$, 523,1 $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$; m/z 621,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

25

30

(g) 4-(3-etil-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I43)

4-(3-etil-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I42) (311 mg, 0,499 mmol) se disolvió en etanol (20 ml), y se añadió una suspensión de Pd/C (150 mg) en etanol (2 ml). La mezcla se agitó en hidrógeno durante 18 horas, se filtró a través de celite, lavando el celite con etanol (20 ml) y se concentró el filtrado. La mezcla se recogió en etanol (20 ml), y se añadió una suspensión de Pd/C (150 mg) en etanol (2 ml) seguido de trietilamina (20 μl). La mezcla se agitó en hidrógeno durante 18 horas, se filtró a través de celite, el celite se lavó con etanol (10 ml) y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se recogió en DMF (10 ml), se añadió una suspensión de Pd/C (150 mg) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó en hidrógeno. Después de 16 horas, la mezcla se filtró a través de celite, y el celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado se evaporó para dar un aceite verde pálido. La cromatografía (cartucho de sílice de 12 g, 0-60 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I43) (177,1 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,25 (s a, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,14 - 3,01 (m, 4H), 2,81 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 3H), 1,84 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 1,69 - 1,56 (m, se solapa con agua en el disolvente), 1,49 (s, 9H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). CLEM: tr 7,16 min; m/z 627,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 571,1 $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$; m/z 625,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

40

45

50

(h) 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I44)

55

4-(3-etil-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I43) (177 mg, 0,282 mmol) se disolvió en THF (10 ml), y se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (59,0 mg, 1,41 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, a continuación se concentró. El residuo se suspendió en una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases combinadas del acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y DMF (1 ml) a 30 °C y HOBt (50 mg, 0,37 mmol), se añadieron EDCI (65 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,246 ml, 1,41 mmol). Después de diez minutos se añadió carbonato de amonio (135 mg, 1,41 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a 30 °C. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 25 ml). Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron. La cromatografía (cartucho de sílice de 12 g, 0-100 % de acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I44)

60

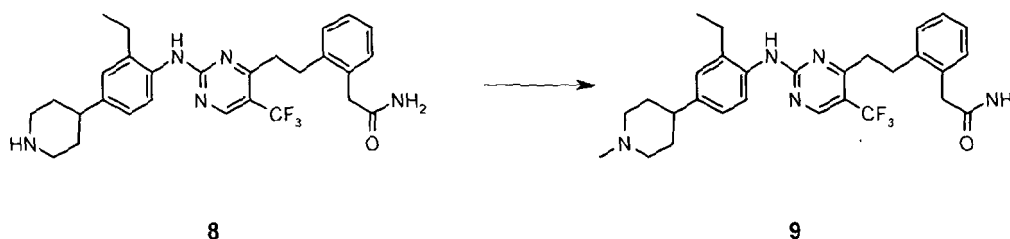
65

(122 mg, 71 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, se solapa con CHCl_3), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 4H), 2,80 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 3H), 1,84 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). CLEM: tr 6,65 min; m/z 612,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 556,1 $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$; m/z 610,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

(i) 2-(2-(2-(2-((2-Etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (8)

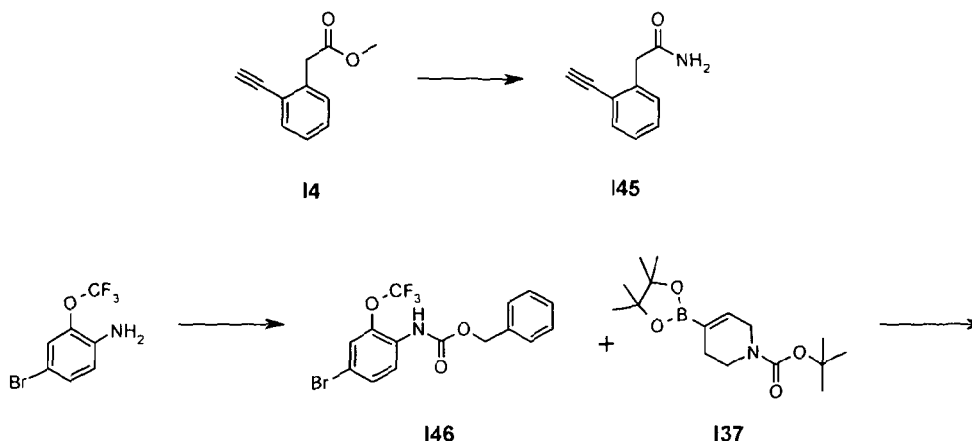
4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (I44) (120 mg, 0,20 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se suspendió el residuo en hidróxido sódico al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4x20 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico), se evaporaron y el residuo se evaporó mediante éter para dar el compuesto del título (8) (93 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 4H), 7,05 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,09 - 2,88 (m, 6H), 2,62 - 2,54 (m, se solapa con DMSO), 1,70 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,52 (cd, $J = 12,3$, 3,7 Hz, 2H), 1,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM Método C: 4,96 min; m/z 512,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 534,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z 510,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

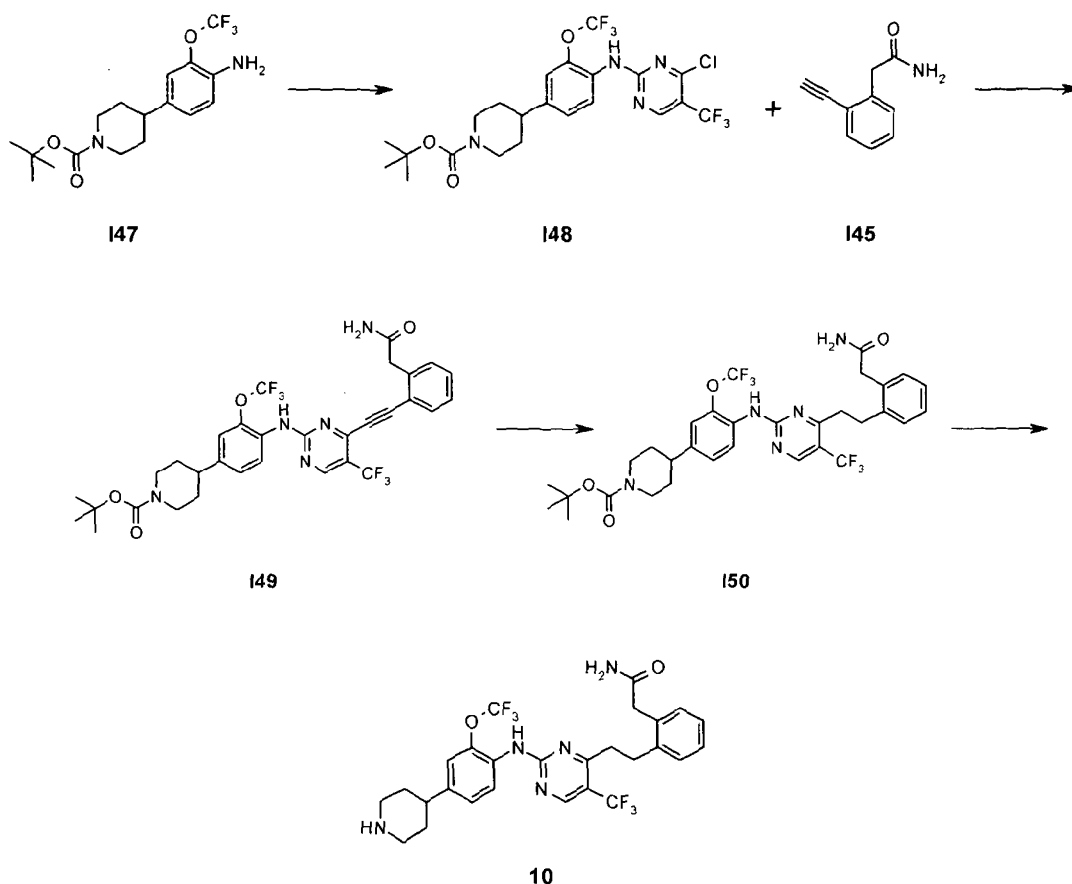
Ejemplo 9: 2-(2-(2-(2-((2-Etil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (9)



2-(2-(2-(2-((2-Etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (8) (84 mg, 0,16 mmol) se disolvió en metanol (8 ml), se añadió una solución de formaldehído al 37 % (53 μl , 0,66 mmol) y la mezcla se agitó durante diez minutos a temperatura ambiente. Se añadió tris(acetoxi)borohidruro de sodio (174 mg, 0,821 mmol), y después de dos horas la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con hidróxido sódico al 10 % (15 ml) y salmuera (15 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4x25 ml). Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se evaporaron, y el residuo se evaporó a partir de DCM para dar el compuesto del título (9) (72 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,18-7,10 (m, 4H), 7,06 (dd, $J = 8,2$, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 4H), 2,86 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,57 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 4H), 1,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CLEM Método C: tr 5,04 min; m/z 526,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z 524,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 10: 2-(2-(2-(2-((4-(Piperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (10)





5

(a) 2-(2-Etinilfenil)acetamida (145)

10 A una solución agitada de 2-(2-etinilfenil)acetato de metilo (14) (0,200 g, 1,15 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C en un tubo Schlenk de pared gruesa se añadió nitruro de magnesio (0,290 g, 2,87 mmol) en una única porción. El tubo se cerró herméticamente de forma inmediata y se dejó calentar a temperatura ambiente en un baño de agua durante 1 hora y después se calentó a 80 °C durante 22 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (80 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (80 ml), se neutralizó con una solución ac. de HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar un sólido de color amarillo. La cromatografía en gel de sílice (cartucho de Si de 40 g, 0-50 % de EtOAc en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (145) (0,093 g, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7,44 (dd, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,24 (td, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,59 (s, 2H). CLEM Método C: tr 4,68 min; *m/z* 160,2 [M+H]⁺.

20

(b) (4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de bencilo (146)

25 4-Bromo-2-(trifluorometoxi)anilina (1,0 g, 3,9 mmol) se disolvió en tolueno seco (25 ml), carbonato sódico (0,621 g, 5,86 mmol) y se añadió cloroformiato de bencilo (0,669 ml, 4,69 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 22 horas. A continuación la reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 17 horas y después se calentó adicionalmente a reflujo y se agitó durante 22 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla recogida, la fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución ac. de ácido cítrico 0,5 M (70 ml), agua (70 ml) y salmuera (70 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color rosa. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de Si de 40 g, 0-20 % de EtOAc en 40-60 °C bencina de petróleo) para dar el compuesto del título (146) (1,153 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 7H), 6,95 (s, 1H), 5,22 (s, 2H). CLEM Método C: tr 6,67 min; *m/z* 389,9 [M-H]⁻.

30

(c) 4-(4-amino-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (147)

35 Una solución ac. de Na₂CO₃ 2 M (1,85 ml, 3,70 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato *terc*-butilo (*137*) (~50 % puro, 0,915 g, 1,480 mmol), (4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)carbamato de bencilo (*146*) (0,635 g, 1,63 mmol), LiCl (0,125 g, 2,96 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,052 g, 0,074 mmol) y TBAB (0,048 g, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 17 horas, después se filtró a través de celite, que se lavó con EtOAc y MeOH y el filtrado se concentró al vacío para dar una goma de color amarillo pálido. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de Si de 40 g, 0-15 % de EtOAc en bencina de petróleo 40-60 °C) para dar una goma de color amarillo pálido (0,515 g). A una solución del intermedio en EtOAc (20 ml) se añadió Pd/C al 10 % (80 mg) en EtOAc (5 ml). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno y después se filtró a través de una capa de celite, que se lavó con EtOAc (100 ml). El disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de sílice de 40 g, 0-30 % EtOAc en bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*147*) (80 % de pureza, 0,220 g, rendimiento del 33 % en 2 etapas) como una goma de color amarillo pálido; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 - 6,95 (m, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,77 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,54 (tt, *J* = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H, oscurecido por la señal del agua), 1,48 (s, 9H).

(d) 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*148*)

2,4-Dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (0,110 g, 0,506 mmol) se agitó en una mezcla 1:1 de *t*-BuOH:1,2-dicloroetano (10 ml) a 0 °C. Se añadió una solución de ZnCl₂ 1,0 M en éter dietílico (0,578 ml, 0,578 mmol) con precaución, después de la adición, la reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. Una solución de 4-(4-amino-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*147*) (impuro, ~80 % pureza, 0,217 g, 0,482 mmol) en 1:1 de *t*-BuOH:1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió gota a gota a 0 °C seguido de una solución de NEt₃ (0,081 ml, 0,58 mmol) en 1:1 de *t*-BuOH:1,2-dicloroetano (5 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, después a 60 °C durante 24 horas. Los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío y la goma en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de Si de 40 g, 0-40 % de EtOAc en bencina de petróleo a 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*148*) (0,085 g, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido oleoso de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 2,88-2,72 (m, 3H), 1,79 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). CLEM Método C: tr 7,02 min; *m/z* 539,0, 541,0 [M-H]⁺.

(e) 4-(4-((4-((2-(2-amino-2-oxoetil)fenil)etil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*149*)

A una solución desgasificada con nitrógeno de 2-(2-etinilfenil)acetamida (*141*) (0,029 g, 0,18 mmol) y 4-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*148*) (0,082 g, 0,15 mmol) en DMF seca (4 ml) se añadieron trietilamina (0,085 ml, 0,61 mmol), trifenilfosfina (6,0 mg, 0,023 mmol), *trans*-diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0,011 g, 0,015 mmol) y Cu(I)I (4,0 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas at 120 °C durante 20 minutos, se concentró hasta sequedad al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Cartucho de Si de 12 g, 0-100 % de EtOAc en bencina de petróleo a 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*149*) (0,073 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,7, 6,2 Hz, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,87 - 2,72 (m, 3H), 1,79 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,50 (cd, *J* = 12,5, 4,1 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H). CLEM Método C: tr 6,63 min; *m/z* 564,0 [M-Boc+2H]⁺.

(f) 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*150*)

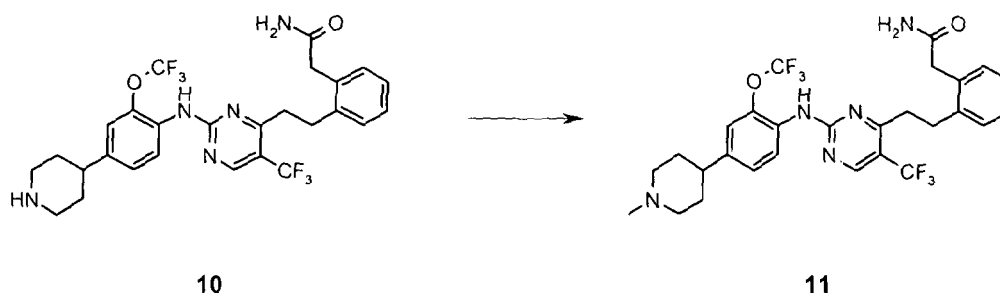
4-(4-((4-((2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*149*) (72,0 mg, 0,108 mmol) se disolvió en DMF seca (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió una suspensión de Pd(OH)₂/C al 10 % (0,050 g) en EtOAc (2 ml). A continuación, la mezcla se agitó vigorosamente en hidrógeno durante 24 horas. Tras completarse, la reacción se filtró a través de una capa de celite, que se lavó con EtOAc (40 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de Si de 12 g, 0-100 % de EtOAc en bencina de petróleo a 40-60 °C) para dar el compuesto del título (*150*) (0,064 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (dt, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 7,18-7,08 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 4,09 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,09 - 2,94 (m, 4H), 2,88-2,72 (m, 3H), 1,79 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,59 - 1,38 (m, 11H). CLEM Método C: tr 6,75 min, *m/z* 668,1 [M+H]⁺.

(g) 2-(2-(2-(4-(Piperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (10)

4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*150*) (0,062 g, 0,093 mmol) se disolvió en DCM seco (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido trifluoroacético (0,142 ml, 1,86 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, se añadieron EtOAc (50 ml) y una solución ac. de NaOH 2 M (50 ml)

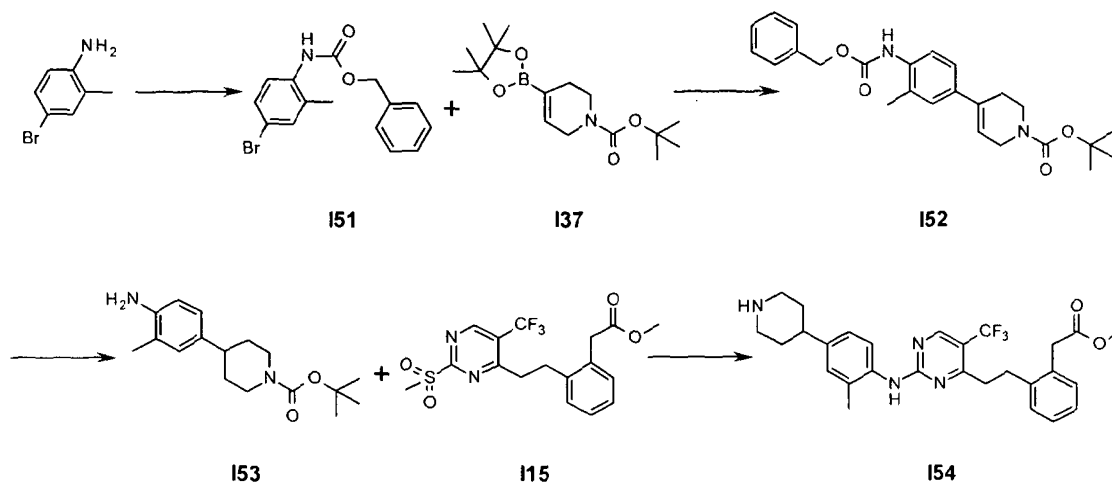
al residuo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x70 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanquecino. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de Si de 12 g, 0-100 % de EtOAc en bencina de petróleo a 40-60 °C, después 0-100 % de metanol en EtOAc, a continuación 1 % de amoníaco en metanol), para dar el compuesto del título (10) (0,042 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco; ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,09 - 2,92 (m, 6H), 2,71-2,53 (m, 3H), 1,71 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,49 (cd, $J = 12,1,3,7$ Hz, 2H). CLEM Método C: tr 5,07 min; m/z 568,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

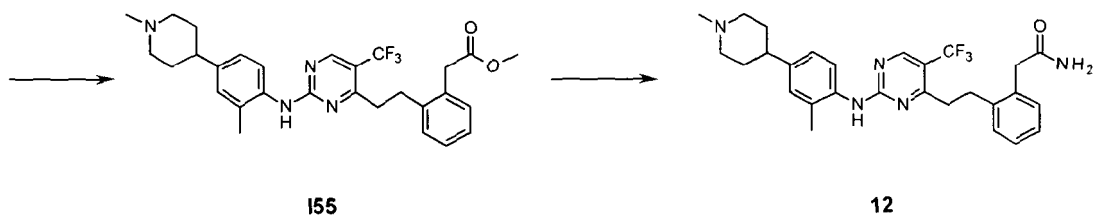
Ejemplo 11: 2-(2-{2-(2-{4-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}etil)fenil}acetamida (11)



A una suspensión de 2-(2-(2-(2-{4-(piperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil}amino)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (10) (0,039 g, 0,069 mmol) en metanol anhidro (4 ml) se añadió a 37 % una solución ac. de formaldehído (0,020 ml, 0,28 mmol) en una atmósfera de nitrógeno seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,073 g, 0,34 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución ac. sat. de NaHCO_3 (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar una goma que se recogió en DCM (~ 10 ml) y metanol (~ 1 ml) y se concentró al vacío. El proceso se repitió solamente con DCM dos veces. La goma resultante se suspendió a continuación en éter dietílico (5 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El procedimiento se repitió para dar el compuesto del título (11) (0,037 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 4H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H, oscurecido por la señal del disolvente residual), 2,19 (s, 3H), 1,96 (td, $J = 11,5, 2,0$ Hz, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,65 (ddd, $J = 24,6, 12,4, 3,7$ Hz, 2H). CLEM Método C: tr 5,11 min; m/z 582,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12: 2-(2-(2-(2-{2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (12)





(a) (4-Bromo-2-metilfenil)carbamato de bencilo (I51)

- 5 2-Bromo-4-metil-anilina (5,00 g, 26,9 mmol), cloroformiato de bencilo (5,75 ml, 40,3 mmol), Na_2CO_3 (4,27 g, 40,3 mmol) y tolueno (100 ml) se agitaron con nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y los compuestos volátiles se eliminaron por evaporación en condiciones de presión reducida. Se añadió benceno de petróleo a 40-60 °C y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (I51) como agujas incoloras (8,50 g, 99 %); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 - 7,67 (m, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,21 (s, 3H). CLEM Método C: tr 6,36 min; m/z 320 $[\text{M}+1]^+$.

(b) 4-(4-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I52)

- 15 Una suspensión de (4-bromo-2-metilfenil)carbamato de bencilo (I51) (1,00 g, 3,12 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (37) (1,16 g, 3,74 mmol), complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (310 mg, 0,374 mmol) y carbonato potásico (1,29 g, 9,36 mmol) en DMF (30 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 16 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % acetato de etilo/bencina de petróleo 40-60 °C) proporcionó el compuesto del título (I52) (949 mg, 72 %) en forma de un líquido amarillo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 5H), 7,21 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,05 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (d, J = 2,6 Hz, 9H).

25 (c) 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I53)

- Una suspensión de 4-(4-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I52) (798 mg, 2,49 mmol) y Pd/C al 10 % (250 mg) en MeOH (50 ml) se agitó en hidrógeno (1 atm) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de celite, lavando con MeOH, a continuación, los compuestos volátiles se retiraron por evaporación a presión reducida para dar el compuesto del título (I53) (550 mg, 76 %) como un líquido de color púrpura/pardo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 4,22 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,77 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,56 (dd, J = 12,6, 3,7 Hz, 9H), 1,47 (s, 9H). CLEM Método C tr: 5,09 min; m/z 235,1 $[\text{M}-\text{tBu}+2]^+$. 191,2 $[\text{M}-\text{Boc}+21]^+$.

35 (d) 2-(2-(2-(2-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I54)

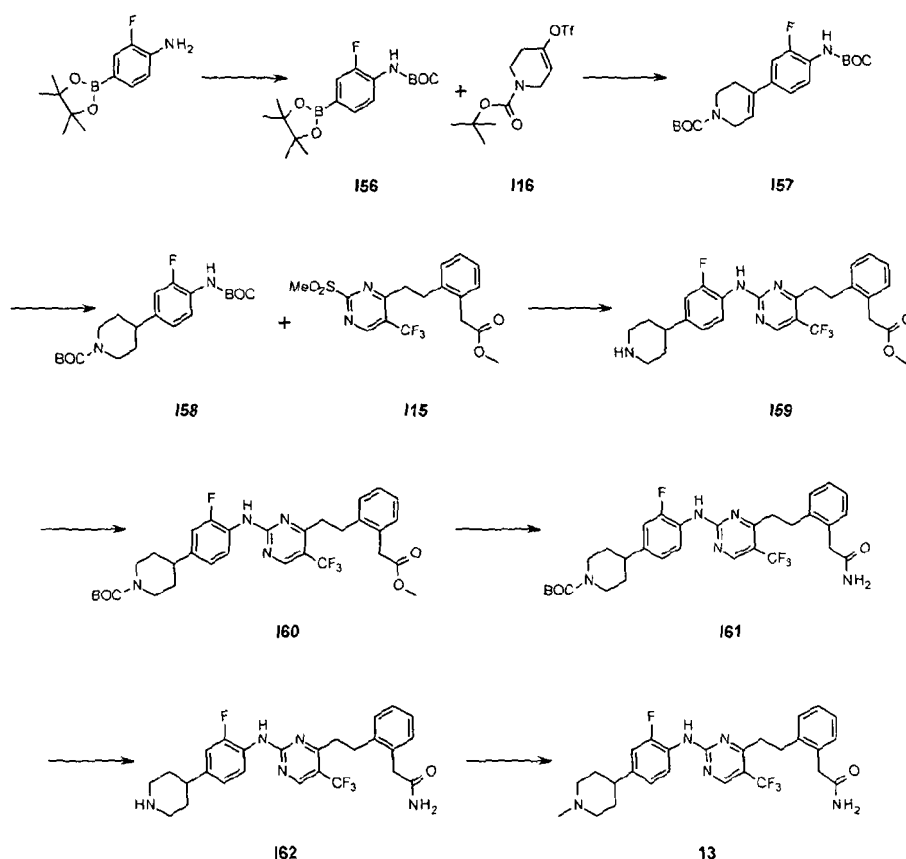
- Una solución de 2-(2-(2-(2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I15) (450 mg, 1,11 mmol), 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (I53) (390 mg, 1,34 mmol) y TFA (0,25 ml) en 2,2,2-TFE (3 ml) se calentó a 120 °C con irradiación con microondas durante 30 minutos. La mezcla resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió (0-50 % MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (I54) (478 mg, 83 %) como un líquido viscoso; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (s a, 1H), 8,76 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (ddt, J = 10,7, 7,4, 4,3 Hz, 4H), 7,15 - 7,06 (m 1H), 3,65 (s, 2H), 3,60 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,15 - 3,02 (m, 6H), 2,87 - 2,71 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,07 (d, J = 7,8 Hz, 4H). CLEM Método C: tr 5,24 min; m/z 513,2 $[\text{M}+1]^+$.

45 (e) 2-(2-(2-(2-((2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I55)

- se añadió 2-(2-(2-(2-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (54) (1,10 g, 2,15 mmol) se disolvió en MeOH seco (20 ml) y solución de formaldehído (37 % ac.; 348 μl , 4,29 mmol). Triacetoxiborohidruro de sodio (2,27 g, 10,7 mmol) se añadió con nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se lavó con una solución de NaHCO_3 al 10 % (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) a continuación, los compuestos volátiles se eliminaron por evaporación a presión reducida. La cromatografía (SiO_2 , 0-50 % de MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (I55) (480 mg, 42 %) en forma de un sólido de color crema; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32-7,19 (m, 3H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 4H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 4H). CLEM Método C: tr 5,25 min; m/z 527,2 $[\text{M}+1]^+$.

(f) 2-(2-(2-(2-((2-Metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (12)

2-(2-(2-(2-((2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I55) (476 mg, 0,906 mmol) y LiOH.H₂O (113 mg, 2,71 mmol) en una mezcla de THF (20 ml), agua (4 ml) y MeOH (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo claro que se disolvió en DMF seca (10 ml) y THF seco (10 ml). HOBT (171 mg, 1,26 mmol), se añadieron EDCI (196 mg, 1,26 mmol), carbonato de amonio (458 mg, 4,87 mmol) y DIPEA (829 µl, 4,87 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ al 10 %, las capas se separaron y la capa orgánica se secó (MgSO₄). Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se cromatografió (SiO₂, 0-100 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (12) (358 mg, 52 %) en forma de un sólido de color crema; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 4H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 4H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,54 - 2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (td, J = 11,3, 3,8 Hz, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 4H). CLEM Método C: tr 4,91 min; m/z 512,2 [M+1]⁺, 510,2 [M-1]⁻.

Ejemplo 13: 2-(2-(2-(2-((2-Fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (13)

(a) 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de terc-butilo (I56)

Una mezcla de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,00 g, 4,22 mmol) y Boc₂O (1,14 g, 5,21 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Se añadió una porción adicional Boc₂O (1,04 g, 4,8 mmol) y la mezcla se calentó durante 20 horas más, a continuación se añadió otra porción de Boc₂O (1,4 g, 6,4 mmol). Después de calentar a reflujo durante 24 horas más se añadió una cantidad catalítica de DMAP y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos antes de concentrar a presión reducida para dar el compuesto del título (56) (1,42 g, 99 %); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 1,40 (s, 12H), 1,35 (s, 9H).

(b) 4-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I57)

A una mezcla de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (I16) (0,504 g, 1,52 mmol), (2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de terc-butilo (I62) (0,496 g, 1,47 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,055 g, 0,078 mmol) en una atmósfera de N₂ se añadió dioxano (15 ml) y la mezcla se

burbujeó con N₂ durante 5 minutos antes de la adición de una solución acuosa de carbonato sódico 3,0 M (1,5 ml, 4,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, a continuación a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (0-25 % de EtOAc/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I57) (0,409 g, 71 %); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 4,08 (m, J = 2,8 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,42 (s, 18H).

(c) 4-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (I54)

Una mezcla de 4-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (I53) (0,409 g, 1,04 mmol) y Pd/Cal 10 % (0,043 g) en EtOAc (20 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (I54) (0,376 g, 92 %) en forma de una espuma de color blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 12,0, 12,0 Hz, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,43 (s, 18H).

(d) 2-(2-(2-(2-((2-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I58)

A una mezcla de 4-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (I57) (0,376 g, 0,954 mmol) y 2-(2-(2-(2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo (I15) (0,268 g, 0,667 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (15 ml) se añadió TFA (0,8 ml). La mezcla resultante se calentó con irradiación con microondas at 100 °C durante 20 minutos, a continuación 15 minutos y después se concentró a presión reducida para dar una muestra en bruto del compuesto del título (I58) (0,344 g) que se usó sin purificación.

(e) 4-(3-fluoro-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (I60)

Una mezcla de 2-(2-(2-(2-((2-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetato de metilo en bruto (I59) (0,344 g), Boc₂O (0,214 g, 0,98 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en DCM (15 ml) se agitó durante 20 horas. A continuación se añadió trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 40 °C. se añadieron porciones adicionales de trietilamina (1,50 ml, 10,8 mmol) y Boc₂O (0,260 g, 1,19 mmol) y se continuó la agitación a 40 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se cromatografió sobre gel de sílice (0-75 % EtOAc/bencina de petróleo a 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I60) (0,206 g, 50 %) con un 79 % de pureza mediante CLEM, este material se usó posteriormente sin purificación adicional; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,00 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,11 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (dd, J = 12,6, 4,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), CLEM Método C: tr 7,05 min; *m/z* 617,2 [M+H]⁺, 561,1 [(M-t-Bu)+H]⁺.

(f) 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (I61)

A una solución de 4-(3-fluoro-4-((4-(2-(2-metoxi-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (I60) (0,206 g) en THF (5 ml) se añadió una solución acuosa de LiOH 2 M (0,500 ml, 1,00 mmol) y agua (0,5 ml) y la solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de LiOH (1,5 M; 0,5 ml) y la reacción se agitó durante 20 horas más a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a 50 °C y se añadió metanol (1 ml) antes de agitar durante 20 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces antes de la adición de THF (4 ml), hidróxido de litio sólido (0,021 g, 0,87 mmol), agua (1 ml) y metanol (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se calentó a 50 °C durante 16 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 ml) antes de acidificar hasta un pH de 3 con una solución acuosa de HCl. El precipitado resultante se recogió como un aglomerado mediante centrifugación, a continuación se disolvió en metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, después se capturó en DMF (6 ml) al cual se añadieron EDCI (0,080 g, 0,42 mmol), HOBT (0,061 g, 0,45 mmol) y DIPEA (0,29 ml, 1,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en nitrógeno antes de la adición de carbonato de amonio (0,129 g, 1,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 20 horas antes de que los compuestos volátiles se evaporaran a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc/bencina de petróleo a 40-60 °C, a continuación 70-100 % de EtOAc/bencina de petróleo 40-60 °C) para dar el compuesto del título (I61) (0,049 g, 24 %); ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-Acetona) δ 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,59 (cd, J = 12,7, 4,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H); CLEM Método C: tr 6,46 min; *m/z* 602,1 [M+H]⁺, 624,1 [M+Na]⁺. 546,1 [(M-t-Bu)+H]⁺, 502,1 [M-Boc]+H]⁺.

(g) 2-(2-(2-(2-(2-Fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (I62)

A una solución de 4-(4-((4-(2-(2-amino-2-oxoetil)fenetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (I61) (0,049 g, 0,081 mmol) en THF (3 ml) se añadió TFA (0,20 ml, 2,6 mmol). Después, la

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, a continuación a 40 °C durante 24 horas. Los compuestos volátiles se retiraron por evaporación a presión reducida y se añadieron DCM (2 ml) y TFA (1,00 ml, 13,1 mmol). Después de agitar a 30 °C durante 18 horas la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno (10 ml) para dar el compuesto del título (*162*) (0,037 g, 91 %). CLEM Método C: tr 4,84 min; m/z 502,1 [M+H]⁺.

(h) 2-(2-(2-(2-((2-Fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (*13*)

A una solución de 2-(2-(2-(2-((2-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)etil)fenil)acetamida (*162*) (0,037 g, 0,074 mmol) en metanol anhidro (3 ml) se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,022 ml, 0,30 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,081 g, 0,38 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se capturó en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x25 ml), a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (cartucho de separación de fase) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-50 % MeOH/EtOAc con 1 % de amoníaco etanólico 2 M) para dar el compuesto del título (*13*) (0,020 g, 52 %); ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-Acetona + *d*₄-MeOH) δ 8,54 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,79 (m, 4H). CLEM Método C: tr 4,93 min; m/z 516,1 [M+H]⁺.

Ensayos biológicos

La actividad de los compuestos de la invención se puede perfilar usando ensayos bioquímicos y celulares.

La potencia primaria en FAK puede evaluarse utilizando un ensayo bioquímico con tecnología Alpha Screen™.

La cinética usando de esta unión puede estudiarse adicionalmente usando un ensayo de tecnología de resonancia de plasmón superficial (SPR) usando un sensor Biacore™ S51 para establecer la K_a, k_d y por consiguiente la K_D. Cuando las tasas de desviación de la proteína exceden en gran medida las tasas, como puede ocurrir con compuestos muy potentes, K_D proporciona una medida precisa de la afinidad de unión proteína-ligando.

La capacidad de los compuestos de la invención de inhibir FAK en las células, puede evaluarse con un ensayo de tipo ELISA llevado a cabo usando un instrumento Meso Scale Discovery SECTOR Imager 6000. En este ensayo, se determina la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de Y397-FAK.

El efecto de los compuestos de la invención sobre la inhibición de la proliferación celular resultante de la actividad no de FAK puede evaluarse usando un ensayo de proliferación bidimensional usando una línea celular adecuada. Esto da una indicación de las actividades inespecíficas y la toxicidad potencial derivada de ellas. Por lo tanto, la comparación de la inhibición de la fosforilación de Y397-FAK y la proliferación bidimensional da una medida de los efectos mediados por FAK específicos y también de la toxicidad potencial resultante de la actividad inespecífica.

La potencia primaria en VEGFR3 puede evaluarse utilizando un ensayo bioquímico con tecnología Alpha Screen™.

Ensayo FAK bioquímico Alpha Screen™

Se usa un péptido marcado con biotina como sustrato (secuencia de aminoácidos: Biotina-Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂). La enzima FAK se expresó en células de insecto como dominio catalítico (aminoácidos 411-686) etiquetado en el extremo N con seis aminoácidos de histidina y una secuencia de escisión del virus del grabado del tabaco (TeV). Después de lisar las células por sonicación, la cinasa se purificó por cromatografía de afinidad con metales inmovilizados con Ni, escisión de TeV dejando una glicina en el extremo N, y filtración en gel. Las reacciones de ensayo de 15 µl se realizan en placas blancas de bajo volumen de 384 pocillos de la marca Greiner. Todas las reacciones contenían HEPES 10 mM pH 7,4, NaCl 25 mM, MgCl₂ 10 mM, Tween-20 al 0,01 % (v/v), Na₃VO₄ 50 µM, albúmina al 0,01 % (p/v) procedente de clara de huevo de gallina, sustrato peptídico 111 nM, ATP 80 µM, y 4 ng de enzima FAK/reacción, omitiéndose la enzima de las reacciones del control negativo. Los compuestos se añadieron en un volumen de 100 nL de series de dilución compuestas en DMSO, reacciones de control positivo y negativo que recibieron el mismo volumen de DMSO sin compuestos. Las placas se sellaron con sellos adhesivos y se incubaron durante 90 minutos a 30 °C. Las reacciones se detuvieron con los reactivos de detección añadidos al mismo tiempo. La formación del producto se cuantificó como luminiscencia amplificada entre perlas AlphaScreen™ de PerkinElmer, usando perlas donantes recubiertas con estreptavidina y aceptoras dirigidas contra fosfotirosina (P-Tyr-100). A cada reacción, se añadieron 5 µl de HEPES 10 mM pH 7,4, NaCl 25 mM, EDTA 100 mM, 0,01 % (v/v) de Tween-20, and 6,25 µg/ml de cada tipo de perla. Las placas se incubaron durante 6 horas antes de leerse en un lector de placas PerkinElmer EnVision™ en modo HTS Alphascree™. Se obtuvieron los valores de la CI₅₀ calculando el porcentaje de inhibición (%) de cada reacción con respecto a los controles en la misma placa (%I=(I-CN)/(CP-CN) donde CN/ CP son los promedios de las reacciones negativas/positivas, respectivamente), ajustando a continuación los datos del %I frente a la concentración de compuesto [I] al % de I = (A+((B)/((1+((C/[I])^D)))) donde A es la asíntota inferior, B es la asíntota superior, C es el valor de la CI₅₀, y D es el

factor de pendiente.

Resultados

Compuesto	CI ₅₀ (nM)
1	1,9
2	7,1
3	2,2
4	3,6
5	7,2
6	2,1
7	9,4
8	5,2
9	3,6
10	2,7
11	2,2
12	3,6
13	5,6

5 Ensayo FAK Biacore™ SPR

Los parámetros de unión de los compuestos se determinaron usando un sensor Biacore™ S51. Se inmovilizó un anticuerpo dirigido contra GST en un chip CM5 mediante acoplamiento de amina primaria de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

10 En tampón de análisis (HEPES 0,01 M pH 7,4, NaCl 0,15 M, tensioactivo P20 al 0,005 %, MgCl₂ 10 mM, y DMSO al 1 %) la enzima FAK purificada fusionada con GST en el extremo N se capturó en cada mancha 1 y 2. La mancha 1 se bloqueó posteriormente cargando 30 nM de PF-562.271 al comienzo de cada ciclo. Las series de concentración de los compuestos de ensayo se inyectaron sobre las manchas a 25 °C. La unión específica se calculó como la diferencia entre las señales de la mancha 2 y 1 seguida de la corrección del disolvente. El ajuste a un modelo de unión de un sitio produjo las constantes de velocidad cinética k_d y k_a y la constante de unión de equilibrio $K_D = k_d/k_a$.

15 Para los compuestos con una $K_D < 5$ nM esperada, la enzima FAK purificada fusionada con GST en el extremo N se capturó en la mancha 2 del chip recubierto solo con anticuerpo dirigido contra GST. Después del ciclo de inyección de un compuesto, la superficie del chip se regeneró con glicina-HCl 10 mM, pH 2,2 antes de capturar la enzima de nuevo. Los sensogramas de unión se analizaron como se ha descrito anteriormente.

Resultados

Compuesto	K _D (nM)
1	0,29
2	0,74
3	0,21*
4	1,5
6	2,9
8	0,81
9	1,5
10	0,79
11	1,7
* Se midió este resultado usando una etapa de lavado extendida de 30 minutos.	

25 Ensayo de biomarcador celular de la plataforma MSD de inhibición de P397Y-FAK

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para determinar la actividad *in vitro* en el siguiente ensayo:

30 Las placas de 96 pocillos (n.º cat. MA6000, Meso Scale Discovery) se recubrieron con 30 µl/pocillo de anticuerpo FAK monoclonal de ratón [63D5] (n.º de cat. ab72140, Abcam) prediluido en PBS hasta una concentración de 1 mg/ ml. Las placas se sellaron con cinta adhesiva y se incubaron durante 16 horas a 4 °C. A continuación, el anticuerpo se

sacudió de las placas y se añadieron 150 µl de Bloqueante A al 3 % [p/v] (n.º de cat. R93AA-1, Meso Scale Discovery). Las placas se volvieron a colocar con cinta adhesiva y se incubó a temperatura ambiente en un conjunto agitador a velocidad media durante 2 horas. A continuación, las placas se lavaron tres veces con una solución que contenía Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 0,15M y Tween-20 al 0,02 %, antes de la adición del lisado celular que se describe a continuación.

Las células se dividen 1:2 en matraces de cultivo de células T150 2 días antes del tratamiento del compuesto. El día anterior al tratamiento con compuesto, 200 µl de medio que contenían 20.000 células se sembraron en todos los pocillos, de las placas de microvaloración de 96 pocillos de fondo blanco transparente tratados con TC, µclear, (n.º de cat. 655098, Greiner Bio-One), y las placas se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 36 horas. 1 µl/pocillo del compuesto se añadió a continuación procedente de las series de dilución preparadas en DMSO. Los pocillos del control negativo reciben el mismo volumen de DMSO sin compuestos, y los pocillos del control positivo reciben 2 µM de un compuesto del control en el mismo volumen de DMSO. Las células se trataron durante 1 hora a 37 °C y CO₂ al 5 %. Los medios/compuestos se retiraron a continuación y se añadieron 55 µl/pocillo de tampón de lisis completo frío en hielo. Se preparó tampón de lisis completo añadiendo 1 comprimido de inhibidor de la fosfatasa completo PhosSTOP (n.º de cat. 04906837001, Roche) y 1 comprimido de inhibidor de la proteasa exento de EDTA, Mini, Completo, (n.º de cat. 04693159001, Roche) por 10 ml de tampón de lisis incompleto (NaCl 150 mM, Tris-HCl 20 mM pH 7,5, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Triton-X 100 al 1 %). Las placas se incubaron en hielo durante 30 minutos, con 30 segundos de agitación de placas a alta velocidad cada 5 minutos. 40 µl/pocillo de lisado celular se transfirió a las placas de microvaloración de 96 pocillos bloqueadas y lavadas descritas anteriormente. Las placas de 96 pocillos se sellaron con cinta adhesiva y se incubaron durante 16 horas a 4 °C. A continuación se lavaron las placas tres veces con una solución que contenía Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 0,15M y Tween-20 al 0,02 % y se siguió dando golpecitos. 25 µl/pocillo de la solución de detección (Bloqueante A al 1 % [p/v] (n.º de cat. R93AA-1, Meso Scale Discovery) en Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 0,15 M y Tween-20 al 0,02 %, con 1:600 anticuerpo Y397 fosfo FAK policlonal de conejo (n.º de cat. ab39967, Abcam), se añadió 1:1000 de anticuerpo dirigido contra etiqueta sulfo de conejo (n.º de cat. R32AB-1 Meso Scale Discovery) y 1:40 de Bloqueante D-M reconstituido (n.º de cat. D609-0100, Rockland Immunochemicals for Research)), y las placas se volvieron a sellar con cinta adhesiva y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en un conjunto agitador de placa a velocidad media. A continuación, las placas se lavaron tres veces con una solución que contenía Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 0,15M y Tween-20 al 0,02 % y se siguió dando golpecitos. 150 µl/pocillos de Tampón de lectura T + Tensioactivo (n.º de cat. R92TC-1, Meso Scale Discovery) se añadieron a continuación, y se cuantificaron los niveles de pFAK-397 usando un instrumento Meso Scale Discovery SECTOR Imager 6000.

Se determinaron los valores de la CI₅₀ calculando primero el porcentaje de inhibición (% de I) para cada lisado en relación con los controles en la misma placa (% de I = (S-CP)/(CN-CP)) donde S es el resultado de la muestra, CN es el resultado promedio de los controles negativos tratados con DMSO solamente, y CP es el resultado promedio de los controles positivos tratados con 2 µM, el % de I se representa gráficamente frente a la concentración del compuesto [I] y los datos se ajustan usando la siguiente ecuación, %I=(A+((B-A)/(1+((C/[I])^D))))), donde A es la asíntota inferior, B es la asíntota superior, C es el valor de la CI₅₀, y D es el factor de pendiente.

Resultados para las células MDA-231-LNA

Compuesto	CI ₅₀ (nM)	% de respuesta de control a 2 µM
1	9	122
2	12	91
3	7	102
4	13	108
6	264	80
9	59	112
10	114	116
11	16	117
12	390	77
13	14	90

Ensayo de proliferación celular bidimensional

Las células se dividieron 1:4 en matraces de cultivo de células T75 dos días antes de la siembra de células. Se puede utilizar diversas líneas celulares de cáncer en este ensayo.

En el día de la siembra de células se añadieron 100 µl/pocillo de medio que contenía 1000-5000 células a las placas de microvaloración de 96 pocillos (n. de cat. 655 180, greiner bio-one) excepto los pocillos G12 y H12 a los que se añadió 100 µl de medio. En una segunda placa, una sola fila de células se siembra a la misma concentración. esta

segunda placa se conoce como la placa $t=0$ y se usa para calcular el número de células relativo antes de la adición del agente de ensayo. Las placas que contenían células se incubaron durante 24 horas a 37 °C/ CO₂ al 5 %. Se añadieron 0,5 µl/pocillo del compuesto a continuación procedentes de las series de dilución preparadas en DMSO. Se incluyó un compuesto con potencia conocida para cada conjunto de placas para evaluar el rendimiento del ensayo.

- 5 Los pocillos del control negativo reciben el mismo volumen de DMSO sin compuestos. La señal de fondo se determina a partir de pocillos que contienen solo medio. La placa $t=0$ se leyó usando la adición de un reactivo basado en resazurina (véase a continuación) en el día en el que se ha añadido el compuesto a las otras placas. Las placas que contienen células a las que se ha añadido el compuesto se incuban entonces durante 3 días a 37 °C y CO₂ al 5 %.
- 10 Después de 3 días de incubación, la proliferación celular se cuantificó mediante la adición de 20 µl/pocillo de un reactivo basado en resazurina con una composición típica de la siguiente manera: Resazurina, Sigma n.º R7017-1G, 0,015 % p/v; azul de metileno, Sigma n.º MB-1(25 g), 0,0025 % p/v; hexacianoferrato de potasio (III), Sigma n.º P8131-100G, 0,033 p/v; hexacianoferrato de potasio (II) trihidrato, Sigma n.º P9387-100G, 0,042 % p/v; en tampón PBS. Las placas se incubaron con reactivo basado en resazurina durante 1-4 horas (37 °C, CO₂ al 5 %) antes de la determinación de la fluorescencia en, o proxima a (579_{Ex}/584_{Em}).

- El porcentaje de inhibición de la proliferación (%I) de cada uno de los pocillos tratados con respecto a los controles en la misma placa se calculó usando la ecuación $\%I = (S-B) - (T_0-B) / (CN-B) - (T_0-B)$ donde S es el resultado de la muestra B en la fluorescencia de fondo, T₀ es el valor $t = 0$ y CN es el resultado promedio de los controles negativos tratados con DMSO solamente. Para la determinación de la CI₅₀, el % de I se representa gráficamente frente a la concentración del compuesto [I] y los datos se ajustan usando la siguiente ecuación, $\%I = (A + ((B-A) / (1 + ((C/[I])^D))))$, donde A es la asíntota inferior, B es la asíntota superior, C es el valor de la CI₅₀, y D es el factor de pendiente.
- 20

Resultados para las células MDA-231-LNA

25

Compuesto	CI ₅₀ (µM)
1	1,43
2	2,77
3	6,62
4	1,91
5	3,06
6	2,24
7	4,93
8	2,48
9	2,90
10	1,69
11	2,58
12	4,83
13	2,76

Ensayo bioquímico de VEGFR3

- Los compuestos de la invención pueden ensayarse para determinar la actividad *in vitro* en el siguiente ensayo: Se usa un péptido marcado con biotina como sustrato (secuencia de aminoácidos: Biotina-Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂). El dominio citoplásmico VEGFR3 (aminoácidos 798-1298) se adquirió como proteína de fusión GST en el extremo N ("la enzima"). Las reacciones de ensayo de 15 µl se realizan en placas blancas de bajo volumen de 384 pocillos de la marca Greiner. Todas las reacciones con HEPES 10 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, (v/v) Tween-20 al 0,01 %, Na₃VO₄ 50 µM, albumina al 0,01 % (p/v) de clara de huevo de gallina, Ditiotreitolo 1 mM, sustrato peptídico 111 nM, ATP 500 µM, y 3,8 ng/enzima de reacción, omitiéndose la enzima de las reacciones del control negativo. Los compuestos se añadieron en un volumen de 100 nl de la serie de dilución preparada en DMSO, reacciones de control positivo y negativo que recibieron el mismo volumen de DMSO sin compuesto. Las placas se sellaron con sellos adhesivos y se incubaron durante 90 minutos a 30 grados centígrados. Las reacciones se detuvieron con los reactivos de detección añadidos al mismo tiempo como se indica a continuación: La formación del producto se cuantificó como luminiscencia amplificada entre perlas AlphaScreen™ de PerkinElmer, usando perlas
- 30
- 35
- 40

donantes recubiertas con estreptavidina y aceptoras dirigidas contra fosfotirosina (P-Tyr-100). A cada reacción, se añadieron 5 µl de HEPES 10 mM pH 7,4, NaCl 25 mM, EDTA 100 mM, 0,01 % (v/v) de Tween-20, and 6,25 µg/ml de cada tipo de perla. Las placas se incubaron durante 6 horas antes de leerse en un lector de placas PerkinElmer EnVision™ en modo HTS Alphascreen™. Se obtuvieron los valores de la CI_{50} calculando el porcentaje de inhibición (%I) de cada reacción con respecto a los controles en la misma placa ($\%I = (I - CN) / (CP - CN)$ donde CN/ CP son los promedios de las reacciones negativas/positivas, respectivamente), ajustando a continuación los datos del %I frente a la concentración del compuesto [I] a % de $I = (A + ((B - A) / (1 + ((C / [I])^D))))$ donde A es la asíntota inferior, B es la asíntota superior, C es el valor de la CI_{50} , y D es el factor de pendiente.

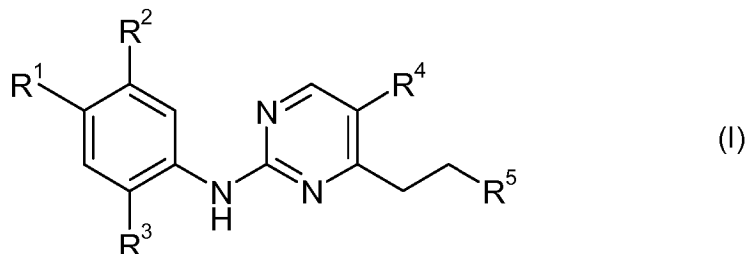
- 5
- 10 El ensayo anterior también se ejecutó en una forma ligeramente modificada en algunos casos (indicada a continuación con *). En estos casos, el dominio citoplásmico de VEGFR3 (aminoácidos 818-1177, que carece de 949-1002 del número de acceso P35916 de UniProt) se expresó y se purificó como proteína de fusión Hexa-His del extremo N ("la enzima"), en lugar de usar la proteína de fusión GST del extremo N.

15 **Resultados**

Compuesto	CI_{50} (nM)
1	275*
2	3685*
3	538
5	5750*
6	10440
7	13260*
8	1176
9	1010
10	> 66000
11	59763
12	240*
13	205

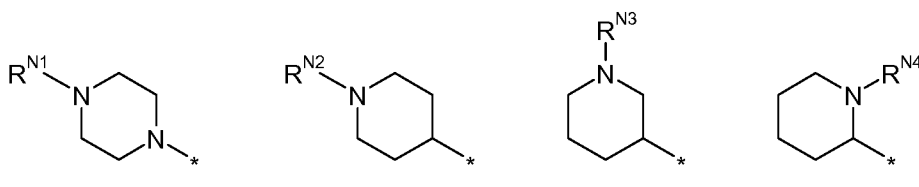
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una forma iónica, de sal o de solvato del mismo, en donde:

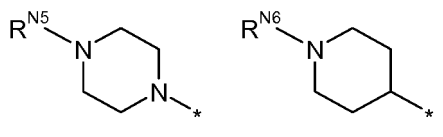
R¹ se selecciona de: H y



en las que:

R^{N1} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ y C(=O)Me;
 R^{N2} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ y C(=O)Me;
 R^{N3} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ y C(=O)Me;
 R^{N4} se selecciona entre H y CH₃;

R² se selecciona de H y



en las que:

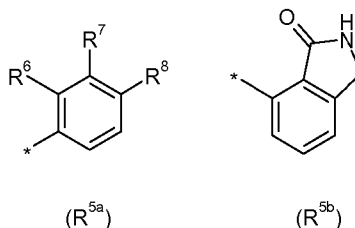
R^{N5} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ y C(=O)Me;
 R^{N6} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ y C(=O)Me;

y en donde solamente uno de R¹ y R² es H;

R³ se selecciona entre O-alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₂, halo, ciano, donde el grupo alquilo C₁₋₂ puede estar sustituido por uno o más grupos fluoro;

R⁴ se selecciona entre CF₃, halo, CF₂H y CN; y

R⁵ se selecciona de grupos de las siguientes fórmulas:



en las que:

R^6 se selecciona entre H, $(CHR^{C1})_{n1}C(O)N(R^{N7})Z^1$ y $(CH_2)_{n2}C(O)OZ^2$; en donde:

$n1$ es 1;
 R^{C1} es H o Me;
 R^{N7} es H o CH_3 ;
 Z^1 es H, CH_3 u OCH_3 ;
 $n2$ es 1; y
 Z^2 es CH_3 ;

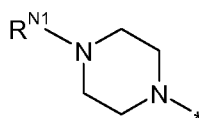
y donde solamente uno de R^{N7} y Z^1 puede ser CH_3 ,
 R^7 se selecciona entre H, y $(CH_2)_{m1}C(O)N(R^{M1})Y^1$, en donde:

$m1$ es 0 o 1;
 R^{M1} es H; y
 Y^1 es H, Me u OCH_3 ;

y solamente uno de R^6 y R^7 es H; y
 R^8 es H o, cuando R^7 es $C(=O)NH_2$, R^8 se selecciona entre H y alquilo C_{1-2} .

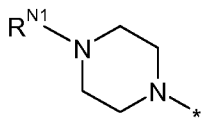
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es H y R^1 es:

(a)



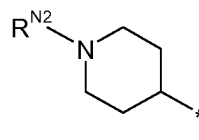
en la que R^{N1} es $C(=O)Me$; o

(b)



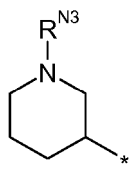
en la que R^{N1} es H, metilo o etilo; o

(c)



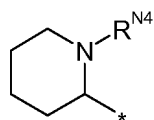
en la que R^{N2} se selecciona de H, metilo y etilo; o

(d)



en la que R^{N3} se selecciona de H y metilo; o

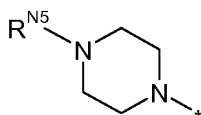
(e)



en la que R^{N4} se selecciona entre H y metilo.

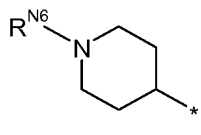
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es H y R^2 es:

(a)



donde R^{N5} se selecciona entre H y metilo; o

(b)

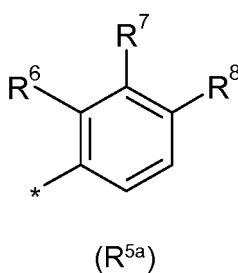


donde R^{N6} se selecciona entre H y metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^3 se selecciona entre F, Me, Et, OMe y OCF_3 , preferentemente OMe.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^4 se selecciona entre CF_3 , Cl y CF_2H , preferentemente CF_3 .

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^5 es un grupo de la siguiente fórmula:



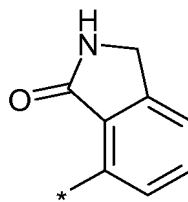
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^7 es H y R^6 se selecciona entre $CH_2C(O)NH_2$, $CH_2C(O)NHCH_3$, $CHCH_3C(O)NH_2$ y $CHCH_3C(O)NHCH_3$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^6 es H y R^7 se selecciona entre $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, $CH_2C(O)NH_2$ y $CH_2C(O)NHCH_3$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^6 es H y R^7 es $C(O)NH_2$.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^8 es metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^5 es un grupo de la siguiente fórmula:



(R^{5b})

12. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables

5 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método de tratamiento.

10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el método de tratamiento del cáncer.