

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 871**

51 Int. Cl.:

C07D 211/94	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)
C07D 213/64	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
C07D 213/65	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
C07D 213/69	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 217/24	(2006.01)	C07D 407/12	(2006.01)
C07D 221/00	(2006.01)	A61K 31/442	(2006.01)
C07D 221/04	(2006.01)	A61K 31/4427	(2006.01)
C07D 239/22	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61P 1/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2015 PCT/CN2015/089332**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16037578**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2015 E 15840612 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3191449**

54 Título: **Compuestos utilizados como inhibidores de la quinasa reordenada durante la transfección (RET)**

30 Prioridad:
10.09.2014 WO PCT/CN2014/000834

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2021

73 Titular/es:
**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:
**CHEUNG, MUI;
DEMARTINO, MICHAEL P.;
EIDAM, HILARY SCHENCK;
GUAN, HUIPING AMY;
QIN, DONGHUI;
WU, CHENGDE;
GONG, ZHEN;
YANG, HAIYING;
YU, HAIYU y
ZHANG, ZHILIU**

74 Agente/Representante:
URÍZAR VILLATE, Ignacio

ES 2 819 871 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos utilizados como inhibidores de la quinasa reordenada durante la transfección (RET)

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a novedosos compuestos que son inhibidores de la quinasa reordenada durante la transfección (RET), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procesos para su preparación y a su uso en terapia, en monoterapia o en combinación, para la normalización de la sensibilidad, motilidad y/o secreción gastrointestinal y/o trastornos o enfermedades abdominales y/o el tratamiento relacionado con enfermedades relacionadas con una disfunción de RET o donde la modulación de la actividad de RET puede tener un beneficio terapéutico incluyendo, pero sin limitación, todas las clasificaciones de síndrome de intestino irritable (SII), incluyendo aquellas donde predomina la diarrea, aquellas donde predomina el estreñimiento o un patrón de heces alterado, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastornos intestinales funcionales no especificados, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento crónico idiopático, trastornos funcionales esofágicos, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor funcional anorrectal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer papilar de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores renales, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de células transicionales, cáncer de próstata, cáncer del esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma, y cualquier neoplasia con un aumento en la actividad RET quinasa.

25 **Antecedentes de la invención**

El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad frecuente que afecta al 10, 1, o 20 % de los individuos en los países desarrollados y se caracteriza por hábitos intestinales anómalos, hinchazón e hipersensibilidad visceral (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367:1626-1635). Aunque la etiología del SII es desconocida, se cree que es el resultado de un trastorno entre el cerebro y el tracto gastrointestinal, una perturbación en el microbioma intestinal o aumento de la inflamación. Los cambios gastrointestinales resultantes afectan al tránsito intestinal normal lo que da lugar a diarrea o estreñimiento. Además, en la mayoría de pacientes con SII, la sensibilización del sistema nervioso periférico da como resultado hipersensibilidad visceral o alodinia (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16:1444-1454).

Aunque el SII no altera directamente la expectativa de vida, tiene un notable efecto sobre la calidad de vida del paciente. Además, se produce un coste financiero significativo derivado de la asistencia médica por el SII y una pérdida de productividad debido al absentismo laboral (Nellesen, D., *et al.*, J. Manag. Care Pharm., 2013, 19:755-764). Uno de los síntomas más importantes que afectan en gran medida la calidad de vida de un paciente con SII es el dolor visceral (Spiegel, B., *et al.*, Am. J. Gastroenterol., 2008, 103:2536-2543). Las estrategias moleculares que inhiben el dolor visceral asociado a SII tendrían gran influencia sobre la calidad de vida del paciente de SII y reducen los costes asociados.

Reordenada durante la transfección (RET) es una tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento neuronal que se activa tras la unión de uno a cuatro factores neurotróficos derivados del factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), neurturina, artemina y persefina junto con un correceptor GDNF de la familia de receptores alfa-1, 2, 3 y 4 respectivamente (Plaza-Menacho, I., *et al.*, Trends Genet., 2006, 22:627-636). Se sabe que RET desempeña un papel importante en el desarrollo y la supervivencia de los nociceptores aferentes en la piel y el intestino. Los ratones con inactivación génica de RET quinasa carecen de neuronas entéricas y tienen otras anomalías del sistema nervioso, lo que sugiere que es necesario un producto de proteína RET quinasa funcional durante el desarrollo (Taraviras, S. *et al.*, Development, 1999, 126:2785-2797). Además, los estudios de población en pacientes con enfermedad de Hirschsprung caracterizada por la obstrucción del colon debido a la falta de inervación colónica normal tienen una mayor proporción de pérdida de mutaciones de la función RET, tanto familiar como esporádica (Butler Tjaden N., *et al.*, Transl. Res., 2013, 162:1-15).

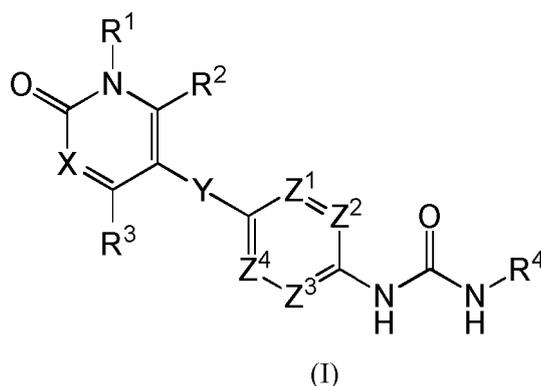
De forma análoga, una actividad RET quinasa anómala está asociada con la neoplasia endocrina múltiple (MEN 2A y 2B), el carcinoma de tiroides medular familiar (FMTC), el carcinoma papilar de tiroides (PTC) y la enfermedad de Hirschsprung (HSCR) (Borello, M., *et al.*, Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17:403-419). MEN 2A es un síndrome canceroso resultado de una mutación en el dominio extracelular rico en cisteína de RET que produce la dimerización mediante un enlace disulfuro que produce la activación constitutiva de la actividad tirosina quinasa (Wells Jr, S., *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, 98:3149-3164). Los individuos con esta mutación pueden desarrollar carcinoma de tiroides medular (MTC), hiperplasia paratiroidea y feocromocitoma. MEN 2B está producida por una mutación Met918Thr en RET que cambia la especificidad de la tirosina quinasa. MEN 2B es similar a MEN 2A, pero carece de la hiperplasia paratiroidea, y también lleva al desarrollo de numerosos ganglios mucosales de los labios, lengua y tracto gastrointestinal. Se cree que los reordenamientos cromosómicos que vinculan los dominios del promotor y del extremo NH2 o uno o varios genes no relacionados con el extremo COOH de la quinasa RET dan como resultado formas quiméricas constitutivamente activadas del receptor (RET/PTC) son eventos iniciadores de tumor en PTC

(Viglietto, G. *et al.*, Oncogene, 1995, 11:1207-1210). Los PTC abarcan aproximadamente un 80% de todos los carcinomas de tiroides. Estos datos indican que la inhibición de RET puede ser una estrategia terapéutica atractiva para el tratamiento del dolor asociado con SII y otros trastornos gastrointestinales y para el tratamiento de cánceres con actividad RET quinasa constitutiva.

5 El documento US 2012/0046290 divulga compuestos de aril urea para tratar las enfermedades mediadas por citoquinas.

Sumario de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



15 en donde:

X es N o CR⁵;

Y es un enlace;

20 Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno independientemente N, CH o CR⁶;

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆);

25 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- y (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-; en donde dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆);

30 R⁴ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, -OR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR⁸R⁹ o -CONR⁸R⁹; y en donde dicho sustituyente heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);

35 R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- o (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-; en donde dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆);

40 o R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-;

45 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- y (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-;

50 R⁷ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹; y en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y haloalcoxi (C₁-C₄); y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄); y

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), aminoalquil (C₁-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalquil (C₁-C₄)- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalquil (C₁-C₄)-;

C₄) aminoalquilo (C₁-C₄)-; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄).

5 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En el presente documento se describe un método para tratar el síndrome del intestino irritable que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describe en el presente documento un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en terapia. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de síndrome del intestino irritable. También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del cáncer.

20 En el presente documento se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. También el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndrome del intestino irritable, y el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

25

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del anhídrido de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 2 muestra un espectro de Raman del hidrato 1 del anhídrido de la base libre del Compuesto A.
 30 La Fig. 3 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del anhídrido de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 4 muestra una traza de análisis termogravimétrico del anhídrido de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato 1 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 6 muestra un espectro de Raman del hidrato 1 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 7 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del hidrato 1 de la base libre del Compuesto A.
 35 La Fig. 8 muestra una traza de análisis termogravimétrico del hidrato 1 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 9 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato 2 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 10 muestra un espectro de Raman del hidrato 2 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 11 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del hidrato 2 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 12 muestra una traza de análisis termogravimétrico del hidrato 2 de la base libre del Compuesto A.
 40 La Fig. 13 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato 3 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 14 muestra un espectro de Raman del hidrato 3 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 15 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del hidrato 3 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 16 muestra una traza de análisis termogravimétrico del hidrato 3 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 17 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato 4 de la base libre del Compuesto A.
 45 La Fig. 18 muestra un espectro de Raman del hidrato 4 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 19 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del hidrato 4 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 20 muestra una traza de análisis termogravimétrico del hidrato 4 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 21 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato 5 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 22 muestra un espectro de Raman del hidrato 5 de la base libre del Compuesto A.
 50 La Fig. 23 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del hidrato 5 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 24 muestra una traza de análisis termogravimétrico del hidrato 5 de la base libre del Compuesto A.
 La Fig. 25 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del anhídrido de clorhidrato del Compuesto A.
 La Fig. 26 muestra un espectro de Raman del anhídrido de clorhidrato del Compuesto A.
 La Fig. 27 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del anhídrido de clorhidrato del Compuesto A.
 55 La Fig. 28 muestra una traza de análisis termogravimétrico del anhídrido de clorhidrato del Compuesto A.
 La Fig. 29 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del hidrato de clorhidrato del Compuesto A.
 La Fig. 30 muestra un espectro de Raman del hidrato de clorhidrato del Compuesto A.
 La Fig. 31 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del hidrato de clorhidrato del Compuesto A.
 La Fig. 32 muestra una traza de análisis termogravimétrico del hidrato de clorhidrato del Compuesto A.
 60 La Fig. 33 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del esilato del Compuesto A.
 La Fig. 34 muestra un espectro de Raman del esilato del Compuesto A.
 La Fig. 35 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del esilato del Compuesto A.
 La Fig. 36 muestra una traza de análisis termogravimétrico del esilato del Compuesto A.
 La Fig. 37 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del sulfato del Compuesto A.
 65 La Fig. 38 muestra un espectro de Raman del sulfato del Compuesto A.
 La Fig. 39 muestra una traza de calorimetría diferencial de barrido del sulfato del Compuesto A.

La Fig. 40 muestra una traza de análisis termogravimétrico del sulfato del Compuesto A.

Descripción detallada de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se ha definido anteriormente. Esta invención también se refiere a compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

X es N o CR⁵;

10 Y es un enlace;

Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno independientemente N, CH o CR⁶;

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆);

15 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- y (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-; en donde dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆);

20 R⁴ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, -OR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR⁸R⁹ o -CONR⁸R⁹; y en donde dicho sustituyente heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);

25 R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- o (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-; en donde dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆);

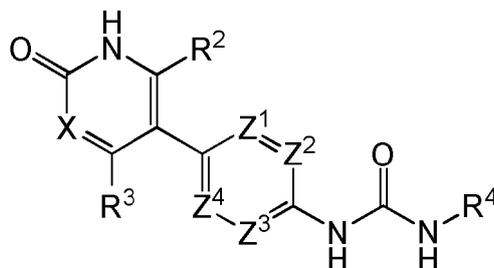
30 o R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-;

35 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- y (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-;

40 R⁷ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹; y en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y haloalcoxi (C₁-C₄); y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄); y

45 cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄); o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄).

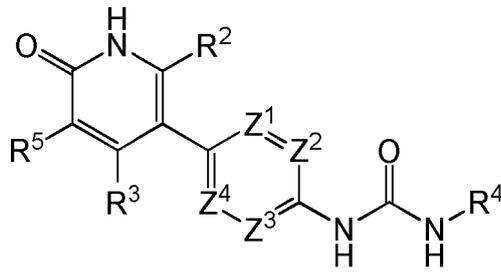
Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (II):



(II)

50 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R², R³ y R⁴ se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

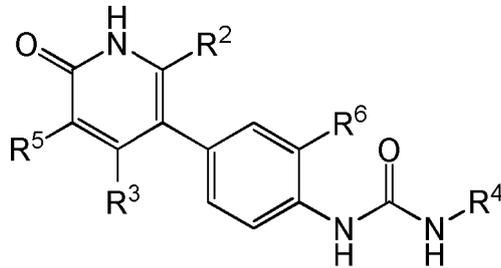
55 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (IV):



(IV)

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z¹, Z², Z³, Z⁴, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

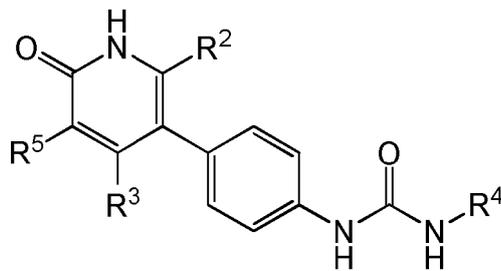
Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (V):



(V)

10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

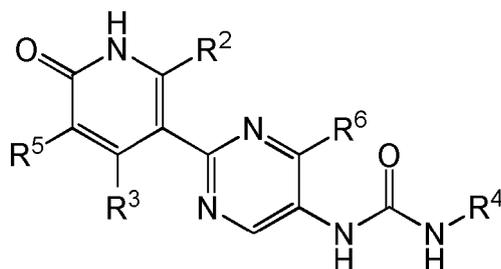
15 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (VI):



(VI)

20 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R², R³, R⁴ y R⁵ se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

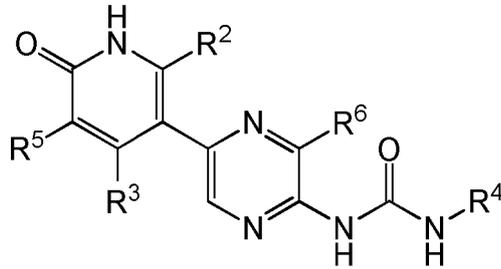
Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (VII):



(VII)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

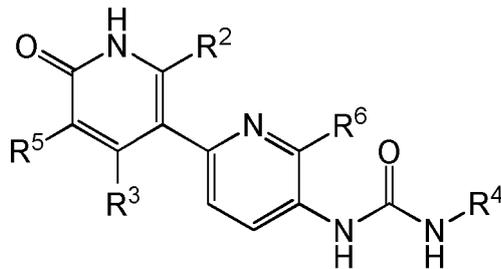
5 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (VIII):



(VIII)

10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (IX):

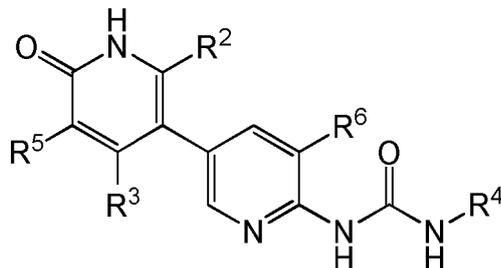


(IX)

15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (X):

20

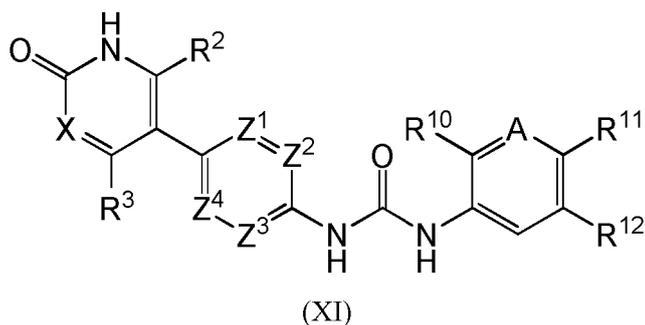


(X)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

25

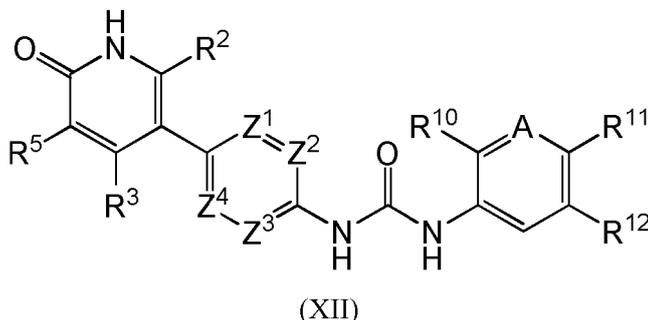
Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XI):



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R² y R³ se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 5 A es N o CR¹³;
 R¹⁰ es hidrógeno, halógeno o alcoxi (C₁-C₄);
 R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, -OR⁷ o -CONR⁸R⁹; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);
 10 R¹² es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C₁-C₄); y
 R¹³ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁-C₄) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);
 15 y con la condición de que cuando A es CR¹³ al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ es hidrógeno.

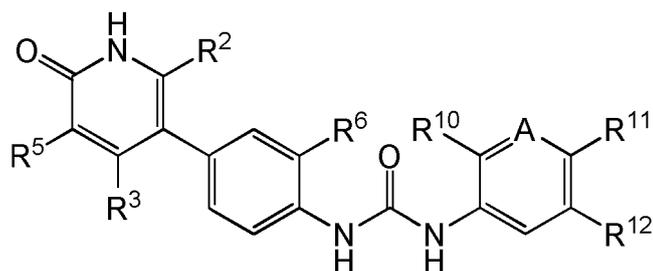
Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XII):



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z¹, Z², Z³, Z⁴, R², R³ y R⁵ se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 20 A es N o CR¹³;
 R¹⁰ es hidrógeno, halógeno o alcoxi (C₁-C₄);
 R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, -OR⁷ o -CONR⁸R⁹; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);
 25 R¹² es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C₁-C₄); y
 R¹³ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁-C₄) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);
 30 y con la condición de que cuando A es CR¹³ al menos uno de R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ es hidrógeno.

35 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XIII):

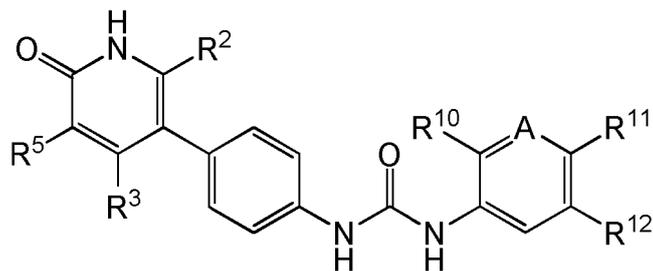


(XIII)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 5 A es N o CR^{13} ;
 R^{10} es hidrógeno, halógeno o alcoxi (C_1-C_4);
 R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, $-OR^7$ o $-CONR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) o $-NR^8R^9$; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está
 10 opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 R^{12} es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C_1-C_4); y
 R^{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_1-C_4) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 15 con la condición de que cuando A es CR^{13} al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XIV):

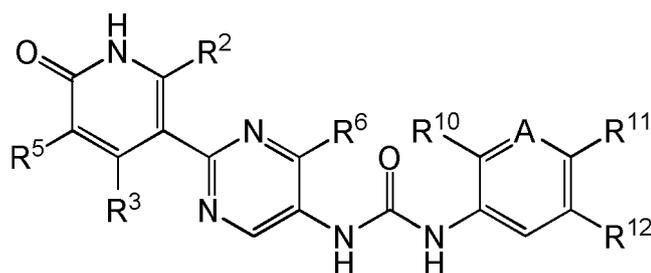


(XIV)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 20 A es N o CR^{13} ;
 R^{10} es hidrógeno, halógeno o alcoxi (C_1-C_4);
 R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, $-OR^7$ o $-CONR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) o $-NR^8R^9$; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está
 25 opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 R^{12} es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C_1-C_4); y
 R^{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_1-C_4) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 30 y con la condición de que cuando A es CR^{13} al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

35 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XV):

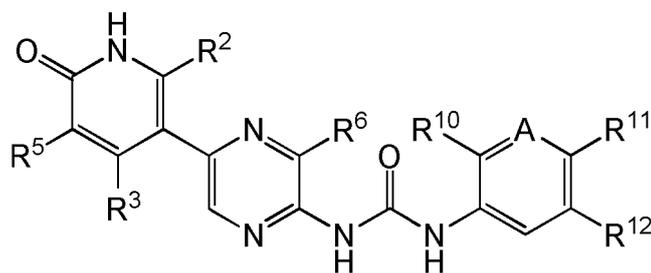


(XV)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 5 A es N o CR^{13} ;
 R^{10} es hidrógeno, halógeno o alcoxi (C_1-C_4);
 R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, heteroarilo de 5 o 6
 10 miembros, hidroxilo, $-OR^7$ o $-CONR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) o $-NR^8R^9$; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 R^{12} es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C_1-C_4); y
 R^{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_1-C_4) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5
 15 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 con la condición de que cuando A es CR^{13} al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XVI):

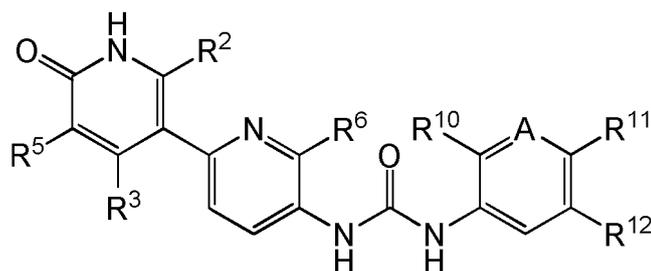


(XVI)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 20 A es N o CR^{13} ;
 R^{10} es hidrógeno, halógeno o alcoxi (C_1-C_4);
 R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, heteroarilo de 5 o 6
 25 miembros, hidroxilo, $-OR^7$ o $-CONR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) o $-NR^8R^9$; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 R^{12} es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C_1-C_4); y
 R^{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_1-C_4) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5
 30 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 con la condición de que cuando A es CR^{13} al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

35 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XVII):

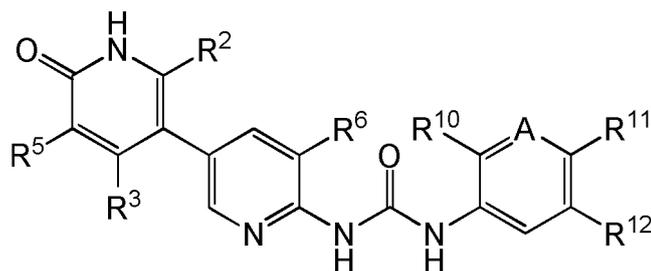


(XVII)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 5 A es N o CR^{13} ;
 R^{10} es hidrógeno, halógeno o alcoxi (C_1-C_4);
 R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, $-OR^7$ o $-CONR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) o $-NR^8R^9$; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 R^{12} es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C_1-C_4); y
 R^{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_1-C_4) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 15 con la condición de que cuando A es CR^{13} al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XVIII):

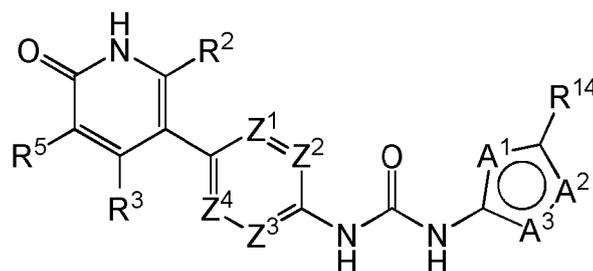


(XVIII)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 20 A es N o CR^{13} ;
 R^{10} es hidrógeno, halógeno o alcoxi (C_1-C_4);
 R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, $-OR^7$ o $-CONR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) o $-NR^8R^9$; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 R^{12} es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C_1-C_4); y
 R^{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_1-C_4) o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
 30 con la condición de que cuando A es CR^{13} al menos uno de R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} es hidrógeno.

35 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (XIX):



(XIX)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^2 , R^3 y R^5 se definen de acuerdo con la Fórmula (I) y en donde:

- 5 Uno de A^1 , A^2 y A^3 se selecciona entre O, S y NR^{15} y cada uno de los otros dos se selecciona independientemente entre N y CH;
 R^{14} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, hidroxilo, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$ y $-SO_2NR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4) o $-NR^8R^9$; y
 10 R^{15} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo.

En otra realización, X es CR^5 . En una realización específica, X es N.

- 15 En otra realización, Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N, CH o CR^6 , en donde 0, 1, 2 o 3 de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son N y 0, 1, 2 o 3 de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son CR^6 . En otra realización, Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente N, CH o CR^6 , en donde 0, 1 o 2 de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son N y 0, 1 o 2 de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son CR^6 . En otra realización, Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH o CR^6 . En una realización específica, Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH. En otra realización, uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es CR^6 y cada uno de los otros tres es independientemente CH. En otra realización, Z^2 es CR^6 y Z^1 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH. En otra realización, Z^1 es CR^6 y Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH. En otra realización, dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CR^6 y cada uno de los otros dos es independientemente CH. En otra realización, Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente CR^6 y Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH. En otra realización, cada uno de Z^2 y Z^3 es independientemente CR^6 y cada uno de Z^1 y Z^4 es independientemente CH.

- 25 En otra realización, uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es N y cada uno de los otros tres es independientemente CH o CR^6 . En una realización específica, uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es N y cada uno de los otros tres es independientemente CH. En otra realización, Z^1 es N y Z^2 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH o CR^6 . En otra realización, Z^1 es N, Z^2 es CR^6 y Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH. En otra realización, Z^2 es N y Z^1 , Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH o CR^6 . En otra realización, Z^2 es N, Z^1 es CR^6 y Z^3 y Z^4 son cada uno independientemente CH. En otra realización, dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son N y cada uno de los otros dos es independientemente CH o CR^6 . En otra realización, dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 son N y cada uno de los otros dos es independientemente CH. En otra realización, Z^1 y Z^4 son N y Z^2 y Z^3 son cada uno independientemente CH o CR^6 . En otra realización, Z^1 y Z^4 son N y Z^2 y Z^3 son cada uno independientemente CR^6 . En otra realización, Z^1 y Z^4 son N, Z^2 es CR^6 y Z^3 es CH. En otra realización, Z^1 y Z^3 son N y Z^2 y Z^4 son cada uno independientemente CH o CR^6 . En otra realización, Z^1 y Z^3 son N y Z^2 y Z^4 son cada uno independientemente CR^6 . En otra realización, Z^1 y Z^3 son N, Z^2 es CR^6 y Z^4 es CH.

En otra realización, R^1 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4). En una realización específica, R^1 es hidrógeno, metilo o etilo. En una realización específica adicional, R^1 es hidrógeno.

- 40 En otra realización, R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_6), amino, (alquil (C_1-C_6))amino- o (alquil (C_1-C_6))(alquil (C_1-C_6))amino-. En otra realización, R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4). En una realización específica, R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi o etoxi. En una realización específica adicional, R^2 es hidrógeno.

- 45 En otra realización, R^3 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_6), amino, (alquil (C_1-C_6))amino- o (alquil (C_1-C_6))(alquil (C_1-C_6))amino-. En otra realización, R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4) o cicloalcoxi (C_3-C_6). En una realización específica, R^3 es hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, 3-fluoropropiloxi, ciclopropiloxi o metilamino-. En otra realización, R^3 es hidrógeno o alcoxi (C_1-C_4). En otra realización específica, R^3 es hidrógeno o etoxi. En una realización específica adicional, R^3 es etoxi. En otra realización específica adicional, R^3 es hidrógeno.

- 55 En otra realización, R^4 es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), ciano, fenilo, heteroarilo

- de 5 o 6 miembros, hidroxilo, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$ y $-SO_2NR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), $-NR^8R^9$ o $-CONR^8R^9$; y en donde dicho sustituyente heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄). En otra realización, R⁴ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), ciano, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (3-metiloxetan-3-il)oxi- y $-CONH_2$; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-. En otra realización, R⁴ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y (3-metiloxetan-3-il)oxi-; en donde dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo o dimetilamino-. En otra realización, R⁴ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄); en donde dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo o dimetilamino-.
- En otra realización, R⁴ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$ y $-SO_2NR^8R^9$; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), $-NR^8R^9$ o $-CONR^8R^9$; y en donde dicho sustituyente heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄). En otra realización, R⁴ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), ciano, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)- y $-CONH_2$; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-.
- En otra realización, R⁴ es piridinilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), ciano, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)- y $-CONH_2$; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-. En otra realización, R⁴ es piridinilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄); en donde dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo o dimetilamino-.
- En otra realización, R⁴ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄). En otra realización, R⁴ es isoxazolilo que está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄).
- En otra realización, R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- o (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-. En otra realización, R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆). En una realización específica, R⁵ es hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, 3-fluoropropiloxi, ciclopropiloxi o metilamino-. En otra realización, R⁵ es hidrógeno o alcoxi (C₁-C₄). En otra realización específica, R⁵ es hidrógeno o etoxi. En una realización específica adicional, R⁵ es etoxi. En otra realización específica adicional, R⁵ es hidrógeno.
- En otra realización, R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-.
- En otra realización, R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-. En una realización específica, R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo. En una realización específica adicional, R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan piridinilo.

En otra realización, R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan furanilo, dihidrofurano, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, en donde dicho furanilo, dihidrofurano, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo o isotiazolilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-. En una realización específica, R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan furanilo, dihidrofurano, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo. En otra realización específica, R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan furanilo, dihidrofurano o pirazolilo. En otra realización, cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₆))amino-. En una realización específica, cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, difluorometilo, ciclopropilo, metoxi, isopropoxi y dimetilamino-. En una realización específica adicional, R⁶ es flúor. En otra realización específica adicional, R⁶ es metilo.

En otra realización, cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), aminoalquil (C₁-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalquil (C₁-C₄)- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalquil (C₁-C₄)-. En otra realización, R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄).

En otra realización, cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄); o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄). En otra realización, cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄). En otra realización, R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄).

En otra realización, A es CR¹³ y R¹³ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁-C₄), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄). En otra realización, A es CR¹³ y R¹³ es hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo. En una realización específica, A es CH. En otra realización específica, A es N.

En otra realización, R¹⁰ es hidrógeno o halógeno. En una realización específica, R¹⁰ es hidrógeno o flúor. En una realización más específica, R¹⁰ es hidrógeno.

En otra realización, R¹¹ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), ciano, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (3-metiloxetan-3-il)oxi- o -CONH₂; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-. En otra realización, R¹¹ es hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₆); en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-. En otra realización, R¹¹ es alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-.

En otra realización, R¹² es haloalquilo (C₁-C₄). En una realización específica, R¹² es trifluorometilo.

En otra realización, A¹ es CH, A² es O y A³ es N; o A¹ es CH, A² es N y A³ es O; o A¹ es CH, A² es N y A³ es NR¹⁵. En otra realización, A¹ es CH, A² es O y A³ es N. En otra realización, A¹ es CH, A² es N y A³ es O. En otra realización, A¹ es CH, A² es N y A³ es NR¹⁵.

En otra realización, R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆). En otra realización, R¹⁴ es alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄). En otra realización, R¹⁴ es haloalquilo (C₁-C₄).

En otra realización, R¹⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo. En una realización específica, R¹⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo.

En una realización particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- 5 X es CR⁵;
 Y es un enlace;
 Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno independientemente N, CH o CR⁶, en donde 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son N y 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son CR⁶;
 R¹ es hidrógeno;
 10 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆);
 R⁴ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), ciano, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (3-metiloxetan-3-il)oxi- y -CONH₂; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está
 15 opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-;
 R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆); y
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, difluorometilo,
 20 ciclopropilo, metoxi, isopropoxi y dimetilamino-.

En otra realización particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- 25 X es CR⁵;
 Y es un enlace;
 Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno independientemente N, CH o CR⁶, en donde 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son N y 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son CR⁶;
 R¹ es hidrógeno;
 30 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆);
 R⁴ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre
 35 alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄);
 R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆); y
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, difluorometilo, ciclopropilo, metoxi, isopropoxi y dimetilamino-.

- 40 En otra realización particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (XII) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno independientemente N, CH o CR⁶, en donde 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son N y 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son CR⁶;
 45 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆);
 R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆);
 A es N o CR¹³; R¹⁰ es hidrógeno o halógeno;
 R¹¹ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), ciano, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (3-metiloxetan-3-il)oxi- o -CONH₂; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente
 50 sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-;
 R¹² es haloalquilo (C₁-C₄); y
 R¹³ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁-C₄), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄).

- 60 En otra realización particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (XIX) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno independientemente N, CH o CR⁶, en donde 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son N y 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son CR⁶;
 65 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆);

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆);
 A¹ es CH, A² es O y A³ es N; o A¹ es CH, A² es N y A³ es O; o A¹ es CH, A² es N y A³ es NR¹⁵;
 R¹⁴ es alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄); y R¹⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo.

5 Esta invención también se refiere a compuestos que se ejemplifican en la sección experimental.

Los compuestos específicos de esta invención incluyen:

- 10 1-(2-fluoro-4-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(difluorometil)-4-isopropoxifenil)-3-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)urea;
 15 1-(2-fluoro-4-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-2-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-5-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 20 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 25 1-(4-(2-ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 30 1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-ciclopropoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 35 1-(4-(5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-auoro-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 40 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 45 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 1-(2-(difluorometil)-4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-yl)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 50 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(4-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 55 1-(4-(2-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(4-metil-2-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-5-il)urea;
 60 1-(2-fluoro-4-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 65 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;

- 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 5 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 10 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-idroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 15 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 20 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)urea;
 25 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 2-(4-(3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida;
 1-(5'-etoxi-4-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 2-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida;
 30 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 35 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(*terc*-butil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 40 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-idroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 45 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 50 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(2-ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(2-cianopropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 55 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-idroxi-1-metilciclobutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(6-cloro-5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 60 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(6-(2-idroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,6-difluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida;
 65 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(6-isopropoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;

- 1-(3-(difluorometil)-4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-idroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 5 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-4-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)urea;
- 10 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-metoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-6-etil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-5-fluoro-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(6-ciclopropil-5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 15 1-(5'-etoxi-5-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(5-(3-fluoropropoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazm-2-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 20 1-(4-(azetidina-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(5'-etoxi-6-metoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(6-(dimetilamino)-5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 25 1-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)urea;
 1-(5'-etoxi-6-isopropoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 30 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-idroxi-etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((1,3-dimetilazetidina-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-idroxi-2-metilpropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 35 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-difluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-idroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-(3-fluoropropoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-idroxi)propan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-(idroximetil)ciclopropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 40 1-(3-(difluorometil)-4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)fenil)-3-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(2,2-difluoro-3-idroxi)propil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(4-(difluorometoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 45 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(2-idroxi)propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-5-propoxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
- 50 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(idroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-(idroximetil)ciclobutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(2-ciano)propan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-isopropoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 55 1-(2-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(6-oxo-5-propoxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-fluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
- 60 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-idroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(2-idroxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((1,3-dimetil)pirrolidin-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
- 65 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(2-idroxi)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;

- 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(6-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-metilciclobutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(etoximetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(2-etoxi-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 (S)-1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-4-il)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(difluorometil)-4-isopropoxifenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)urea;
 1-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 4-(3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)benzamida;
 1-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(4-(5-(difluorometoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxi-etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(difluorometil)-4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(3,4-diclorofenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxi)etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxi)etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
 1-(4-(1-aminoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(1-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-metoxi)etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-metoxi)etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(2-amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(2-amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-metoxi)etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea;
 N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea; y
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil)urea;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Un experto en la materia reconoce que los compuestos de la presente invención pueden tener nombres alternativos cuando se usa un programa informático de nombrado diferente.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmulas (I)-(II), (IV)-(XIX) o a cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia, en particular, para su
10 uso en terapia en donde el sujeto es un ser humano. En particular, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RET: síndrome del intestino irritable (SII), incluyendo aquellas donde predomina la diarrea, aquellas donde predomina el estreñimiento o un patrón de heces alterado, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastornos intestinales funcionales no especificados, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento crónico idiopático, trastornos funcionales esofágicos, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor
15 funcional anorrectal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer papilar de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores renales, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de
20 células transicionales, cáncer de próstata, cáncer del esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma. En particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o a cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII), incluyendo aquellas donde predomina la diarrea, aquellas donde predomina el estreñimiento o un patrón de heces alterado, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea
25 funcional, trastornos intestinales funcionales no especificados, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento crónico idiopático, trastornos funcionales esofágicos, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor funcional anorrectal, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer papilar de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de
30 cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores renales, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de células transicionales, cáncer de próstata, cáncer del esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o a cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como un medicamento. En el
35 presente documento se describe el uso de compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. En el presente documento se describen compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o a cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndrome del intestino irritable. En el presente
40 documento se describen compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o a cualquiera de los compuestos ejemplificados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Esta invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o cualquiera de los
45 compuestos ejemplificados en terapia. En el presente documento se describe el uso de compuestos de la invención como una sustancia terapéutica activa, en particular en el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. En el presente documento se describe el uso de compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o cualquiera de los compuestos ejemplificados para el tratamiento de síndrome del intestino irritable. En el presente documento se describe el uso de compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o cualquiera de los compuestos ejemplificados para el
50 tratamiento del cáncer.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) preferiblemente son farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977) 66, págs. 1-19. Las sales abarcadas en la expresión "sales
55 farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos divulgados que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico pueden prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido
60 fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxi ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros,
65 bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-

dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

5 Las sales de los compuestos divulgados que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse por reacción con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, *N,N'*-dibenciletildiamina, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N'*-bisdehidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

15 Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y debería considerarse que forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como trifluoroacetato, aunque por sí mismas no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Si un compuesto de la invención que contiene una amina básica u otro grupo funcional básico se aísla en forma de una sal, la forma de base libre correspondiente de ese compuesto puede prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tiene un valor de pK_a mayor que la forma de base libre del compuesto. De forma análoga, si un compuesto de la invención que contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se aísla en forma de una sal, la forma de ácido libre correspondiente de ese compuesto puede prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico, adecuadamente un ácido inorgánico u orgánico que tiene un valor de pK_a menor que la forma de ácido libre del compuesto.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX)" o "el compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX)" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX). El compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) puede existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos y no cristalinos. En los solvatos cristalinos, las moléculas de disolvente se incorporan en la estructura reticular cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como, pero sin limitación, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente incorporado en la estructura reticular cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

35 El experto apreciará además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo sus diversos solvatos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se denominan típicamente "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos pueden tener la misma composición química pero diferir en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X de polvo, que pueden usarse para su identificación. El experto apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro en determinadas condiciones.

45 La presente invención se refieren adicionalmente a ciertas formas cristalinas de la base libre y diversas sales de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea. Las formas de sal particulares incluyen la sal del ácido clorhídrico, sal del ácido etanosulfónico y sal del ácido sulfúrico.

50 En algunas realizaciones, una forma cristalina de la base libre anhidra de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (anhidrato de la base libre del Compuesto A) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación $Cu K\alpha$, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 2,2, 4,9, 5,5, 5,7, 11,8, 11,9, 12,8, 12,9, 13,1, 14,3, 16,1, 16,6, 17,1, 17,2, 21,2, 21,3, 21,9, 22,0,

22,7, 22,8, 23,1, 25,3 y 25,4 grados 2θ . En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación $\text{Cu K}\alpha$, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 2,2, 4,9, 5,5, 5,7, 11,8, 11,9, 12,8, 12,9, 13,1, 14,3, 16,1, 16,6, 17,1, 17,2, 21,2, 21,3, 21,9, 22,0, 22,7, 22,8, 23,1, 25,3 y 25,4 grados 2θ . En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación $\text{Cu K}\alpha$, seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 2,2, 4,9, 5,5, 5,7, 11,8, 11,9, 12,8, 12,9, 13,1, 14,3, 16,1, 16,6, 17,1, 17,2, 21,2, 21,3, 21,9, 22,0, 22,7, 22,8, 23,1, 25,3 y 25,4 grados 2θ .

Aún en otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación $\text{Cu K}\alpha$, de aproximadamente 5,7, 11,9, 12,9, 14,3, 16,1 y 23,1 grados 2θ . En otra realización más, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) básicamente de acuerdo con la Fig. 1.

En otras realizaciones, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos nueve picos en posiciones seleccionadas entre un grupo que consiste en picos a aproximadamente 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1} . En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en posiciones seleccionadas entre un grupo que consiste en picos a aproximadamente 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1} . En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas entre un grupo que consiste en picos a aproximadamente 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1} .

Aún en otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 1247, 1314, 1330, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1} . En otra realización más, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un espectro de Raman básicamente de acuerdo con la Fig. 2.

En realizaciones adicionales, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por una traza de calorimetría diferencial de barrido básicamente de acuerdo con la Fig. 3 y/o una traza de análisis termogravimétrico básicamente de acuerdo con la Fig. 4.

En otras realizaciones adicionales, como entenderá un experto en la materia, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) básicamente de acuerdo con la Fig. 1 y un espectro de Raman básicamente de acuerdo con la Fig. 2 y una traza de calorimetría diferencial de barrido básicamente de acuerdo con la Fig. 3 y una traza de análisis termogravimétrico básicamente de acuerdo con la Fig. 4. En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) básicamente de acuerdo con la Fig. 1 y un espectro de Raman básicamente de acuerdo con la Fig. 2. En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) básicamente de acuerdo con la Fig. 1 y una traza de calorimetría diferencial de barrido básicamente de acuerdo con la Fig. 3. En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) básicamente de acuerdo con la Fig. 1 y una traza de análisis termogravimétrico básicamente de acuerdo con la Fig. 4. En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación $\text{Cu K}\alpha$, de aproximadamente 5,7, 11,9, 12,9, 14,3, 16,1 y 23,1 grados 2θ , y un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 1247, 1314, 1330, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1} . En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación $\text{Cu K}\alpha$, de aproximadamente 5,7, 11,9, 12,9, 14,3, 16,1 y 23,1 grados 2θ , y una traza de calorimetría diferencial de barrido básicamente de acuerdo con la Fig. 3. En otra realización, el anhidrato de la base libre del Compuesto A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación $\text{Cu K}\alpha$, de aproximadamente 5,7, 11,9, 12,9, 14,3, 16,1 y 23,1 grados 2θ , y una traza de análisis termogravimétrico básicamente de acuerdo con la Fig. 4.

Se entenderá que un patrón de XRPD comprende un ángulo de difracción (expresado en grados 2θ) de "aproximadamente" un valor especificado en el presente documento cuando el patrón de XRPD comprende un ángulo de difracción dentro de $\pm 0,3$ grados 2θ del valor especificado. Además, se sabe bien y se entiende por los expertos en la materia que el aparato empleado, humedad, temperatura, orientación de los cristales de polvo y otros

parámetros implicados en la obtención de un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) pueden provocar cierta variación en el aspecto, intensidades y posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Un patrón de difracción de rayos X de polvo que está "básicamente de acuerdo" con el de la Figura 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33 o 37 proporcionadas en el presente documento es un patrón de XRPD que un experto en la materia consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el patrón de XRPD de la Figura 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33 o 37. Es decir, el patrón de XRPD puede ser idéntico al de la Figura 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33 o 37, o más probablemente puede ser en cierta medida diferente. Dicho patrón de XRPD puede no mostrar necesariamente cada una de las líneas de cualquiera de los patrones de difracción presentados en el presente documento, y/o puede mostrar un ligero cambio en el aspecto, intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichas líneas como consecuencia de diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. Un experto en la materia es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma desvelada en el presente documento comparando sus patrones de XRPD. Por ejemplo, un experto en la materia puede solapar un patrón de XRPD de una muestra de la base libre de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea, con la Fig. 1 y, usando su experiencia y conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el patrón de XRPD de la muestra está básicamente de acuerdo con el patrón de XRPD del anhidrato de la base libre del Compuesto A desvelado en el presente documento. Si el patrón de XRPD está básicamente de acuerdo con la Fig. 1, puede identificarse de forma sencilla y precisa que la forma de la muestra tiene la misma forma que el anhidrato de la base libre del Compuesto A desvelado en el presente documento.

Se entenderá que un espectro de Raman comprende un pico (expresado en cm^{-1}) de "aproximadamente" un valor especificado en el presente documento cuando el espectro de Raman comprende un pico dentro de $\pm 5,0 \text{ cm}^{-1}$ del valor especificado. Además, también se sabe bien y se entiende por los expertos en la materia que el aparato empleado, humedad, temperatura, orientación de los cristales de polvo y otros parámetros implicados en la obtención de un espectro de Raman pueden provocar cierta variación en el aspecto, intensidades y posiciones de los picos en el espectro. Un espectro de Raman que está "básicamente de acuerdo" con el de la Figura 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34 o 38 proporcionada en el presente documento es un espectro de Raman que un experto en la materia consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el espectro de Raman de la Figura 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34 o 38. Es decir, el espectro de Raman puede ser idéntico al de la Figura 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34 o 38, o más probablemente puede ser en cierta medida diferente. Dicho espectro de Raman puede no mostrar necesariamente cada uno de los picos de uno cualquiera de los espectros representados en el presente documento, y/o puede mostrar un ligero cambio en el aspecto, intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichos picos como consecuencia de diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. Un experto en la materia es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma desvelada en el presente documento comparando sus espectros de Raman. Por ejemplo, un experto en la materia puede solapar un espectro de Raman de una muestra de la base libre de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea, con la Fig. 2 y, usando su experiencia y conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro de Raman de la muestra está básicamente de acuerdo con el espectro de Raman del anhidrato de la base libre del Compuesto A desvelado en el presente documento.

Los compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o sales de los mismos pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de éstos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente.

De forma análoga, se entiende que un compuesto o sal de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) puede existir en formas tautoméricas distintas de las mostradas en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, aunque los compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) se representan de forma que contienen un resto de piridin-2-ona, el tautómero de 2-hidroxipiridina correspondiente también se incluye dentro del alcance de la presente invención. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en el presente documento.

Se apreciará por los expertos en la materia que ciertos derivados protegidos de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX), que pueden prepararse antes o después de la etapa de desprotección final, puede que no posean actividad farmacológica por sí mismos, pero pueden, en determinados casos, administrarse por vía oral o parenteral y, después de ello, metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir por lo tanto como "profármacos". Además, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención.

Los ejemplos de profármacos adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, págs. 499 - 538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, págs. 306 - 316 y en "Design of Prodrugs" por y H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1. Se apreciará adicionalmente por los expertos en la materia que ciertos restos, conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos", por ejemplo como se describe por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" pueden colocarse sobre funcionalidades apropiadas cuando

dichas funcionalidades están presentes dentro de compuestos de la invención. Los "pro-restos" preferidos para los compuestos de la invención incluyen: éster, éster de carbonato, hemi-éster, éster de fosfato, nitro éster, éster de sulfato, sulfóxido, amida, carbamato, azo-, fosfamida, glucósido, éter, acetal y derivados de cetel de los compuestos de Fórmulas (I)-(XIX).

5 la administración de un compuesto de la invención en forma de un profármaco puede permitir al experto en la materia realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar la aparición del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto.

15 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los enumerados en las Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX), salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I .

20 Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas generadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) siguiendo esta invención pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriores, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Definiciones

35 Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones pretenden aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un resto hidrocarburo saturado, lineal o ramificado. La expresión "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un resto alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilos ejemplares incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

45 Cuando el término "alquilo" se usa junto con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo (C₁-C₄)" o "hidroxialquilo (C₁-C₄)", el término "alquilo" pretende incluir un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, en donde el punto de unión es a través del resto alquilo. La expresión "haloalquilo (C₁-C₄)" pretende indicar un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos "haloalquilo (C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, -CHF₂ (difluorometilo), -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y hexafluoroisopropilo. Los ejemplos de grupos "hidroxialquilo (C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo y hidroxiisopropilo.

55 "Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, unido a través de un átomo de unión de oxígeno. La expresión "alcoxi (C₁-C₄)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de unión de oxígeno. Los grupos "alcoxi (C₁-C₄)" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi y *t*-butoxi.

60 Cuando el término "alcoxi" se usa junto con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalcoxi (C₁-C₆)", "hidroxialcoxi (C₂-C₄)" o "alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)", el término "alcoxi" pretende incluir un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, en donde el punto de unión es al resto alquilo a través de un átomo de unión de oxígeno. El término "haloalcoxi (C₁-C₆)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos 1 y hasta 6 átomos de carbono con uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, unido a uno o más átomos de carbono, estando el radical unido a través de un átomo de unión de oxígeno. Los grupos "haloalcoxi (C₁-C₆)" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, -OCHF₂ (difluorometoxi),

-OCF₃ (trifluorometoxi) y -OCH(CF₃)₂ (hexafluoroisopropoxi). Los ejemplos de grupos "hidroxialcoxi (C₂-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxisopropoxi. Los ejemplos de grupos "alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-isopropoxietoxi, 2-metoxisopropoxi y 2-etoxisopropoxi.

5 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico, no aromático, saturado, que contiene el número especificado de átomos de carbono. La expresión "cicloalquilo (C₃-C₆)" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico, no aromático, que tiene de tres a seis átomos de carbono en el anillo. Los grupos "cicloalquilo (C₃-C₆)" ejemplares útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 10 ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquiloxi-" se refiere a un grupo que contiene un radical cicloalquilo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, unido a través de un átomo de unión de 15 oxígeno. Los grupos "cicloalquiloxi (C₃-C₆)-" ejemplares útiles en la presente invención incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico, monovalente, no aromático, que está saturado o parcialmente insaturado, que 20 contiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo, que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, pirazolinilo, imidazolidino, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, 1,4-oxatiano, 1,4-oxatiano y 1,4-ditiano.

25 Como se usa en el presente documento, "heteroarilo de 5 o 6 miembros" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico, monovalente, aromático, que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, que incluye al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y 30 azufre. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales en el anillo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2 o 3 heteroátomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, furano, tienilo, pirrolo, imidazolo, pirazolo, triazolilo, tetrazolo, oxazolilo, tiazolo, isoxazolilo, isotiazolo, 35 oxadiazolo, tiadiazolo, piridino, piridazino, pirazino, pirimidino y triazino.

Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, flúor, bromo o yodo. "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende 40 indicar el radical -OH. Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como 45 alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo, puede estar sin sustituir, o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido. En el caso en el que los grupos puedan seleccionarse entre varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

El término "independientemente" significa que cuando más de un sustituyente se selecciona entre varios 50 sustituyentes posibles, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de Fórmulas (I)-(XIX) proporcionadas a lo largo de la memoria descriptiva pretenden describir particularmente cada especie de compuestos desvelada en el presente documento, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y de grupos sustituyentes.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas 55 farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritaciones u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que 60 conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

65 La invención también proporciona una composición farmacéutica (también denominada formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes (también denominados vehículos y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los

excipientes son farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma (es decir, el paciente).

5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente
10 aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas en función de la cantidad del excipiente que esté presente en la formulación y de qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

15 Los expertos en la materia poseen los conocimientos y la experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para usar en la invención. Además, existe una serie de recursos disponibles que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association
20 and the Pharmaceutical Press).

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos utilizados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto de Fórmulas (I)-(XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos un excipiente.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma farmacéutica unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de tal manera que se puedan administrar múltiples formas farmacéuticas unitarias en un momento dado para alcanzar la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Las
35 formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o una subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier ruta adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el excipiente o excipientes.
45

Cuando se adaptan para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas, polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles, emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también
50 puede incorporarse en un caramelo, una oblea y/o una formulación de cinta para la lengua para su administración en forma de un medicamento de "rápida disolución".

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.
55

60 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas de gelatina o no gelatinosas formadas. Se pueden añadir a la mezcla agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido antes de la operación de relleno. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.
65

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes,

agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aglomerando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando para formar comprimidos. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando el compuesto, dilacerado adecuadamente, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina o polivinil pirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de una máquina de fabricación de comprimidos, dando como resultado aglomerados conformados de manera imperfecta que se desmenuzan en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir que se adhieran a los moldes para la formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime formando comprimidos. El compuesto o una sal de la presente invención pueden también combinarse con un transportador inerte de flujo libre y se comprimen en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o aglomeración. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente opaco que consiste de un revestimiento sellador de shellac, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en una forma farmacéutica unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de principio activo. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto o la sal del mismo de la invención en una solución acuosa aromatizada adecuadamente, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto o sal de la invención en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados, conservantes, aditivos de aroma y sabor tales como aceite de menta piperita, edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea adecuado, las formulaciones en dosis unitaria para administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación tal como, por ejemplo, revistiendo o incluyendo el material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

En la presente invención, se prefieren comprimidos y cápsulas para la administración de la composición farmacéutica.

En determinadas realizaciones, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en donde al menos el 10 % en peso de la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea está presente en forma del anhidrato de la base libre del Compuesto A descrito en el presente documento. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en donde al menos el 20 % en peso, o al menos el 30 % en peso, o al menos el 40 % en peso, o al menos el 50 % en peso, o al menos el 60 % en peso, o al menos el 70 % en peso, o al menos el 80 % en peso, o al menos el 90 % en peso de la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea está presente en forma del anhidrato de la base libre del Compuesto A descrito en el presente documento. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en donde al menos el 95 % en peso, o al menos el 96 % en peso, o al menos el 97 % en peso, o al menos el 98 % en peso, o al menos el 99 % en peso, o al menos el 99,5 % en peso, o al menos el 99,8 % en peso, o al menos el 99,9 % en peso de la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea está presente en forma del anhidrato de la base libre del Compuesto A descrito en el presente documento.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea, en donde no más del 90 % en peso de la base libre es amorfa. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-

- 5-*il*)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-*il*)isoxazol-3-*il*)urea, en donde no más del 80 % en peso, o no más del 70 % en peso, o no más del 60 % en peso, o no más del 50 % en peso, o no más del 40 % en peso, o no más del 30 % en peso, o no más del 20 % en peso, o no más del 10 % en peso de la base libre es amorfa. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-*il*)-4-metilpirimidin-5-*il*)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-*il*)isoxazol-3-*il*)urea, en donde no más del 5 % en peso, o no más del 4 % en peso, o no más del 3 % en peso, o no más del 2 % en peso, o no más del 1 % en peso, o no más del 0,5 % en peso, o no más del 0,2 % en peso, o no más del 0,1 % en peso de la base libre es amorfa.
- 10 En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-*il*)-4-metilpirimidin-5-*il*)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-*il*)isoxazol-3-*il*)urea en donde no más del 90 % en peso de la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-*il*)-4-metilpirimidin-5-*il*)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-*il*)isoxazol-3-*il*)urea está presente en una forma distinta del anhidrato de la base libre del Compuesto A descrito en el presente documento. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-*il*)-4-metilpirimidin-5-*il*)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-*il*)isoxazol-3-*il*)urea en donde no más del 80 % en peso, o no más del 70 % en peso, o no más del 60 % en peso, o no más del 50 % en peso, o no más del 40 % en peso, o no más del 30 % en peso, o no más del 20 % en peso, o no más del 10 % en peso de la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-*il*)-4-metilpirimidin-5-*il*)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-*il*)isoxazol-3-*il*)urea está presente en una forma distinta del anhidrato de la base libre del Compuesto A descrito en el presente documento. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-*il*)-4-metilpirimidin-5-*il*)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-*il*)isoxazol-3-*il*)urea en donde no más del 5 % en peso, o no más del 4 % en peso, o no más del 3 % en peso, o no más del 2 % en peso, o no más del 1 % en peso, o no más del 0,5 % en peso, o no más del 0,2 % en peso, o no más del 0,1 % en peso de la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-*il*)-4-metilpirimidin-5-*il*)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-*il*)isoxazol-3-*il*)urea está presente en una forma distinta del anhidrato de la base libre del Compuesto A descrito en el presente documento.

30 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección, y prevenir o retrasar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente afectado o diagnosticado.

35 En el presente documento se describe un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un ser humano, que padece de síndrome del intestino irritable (SII) incluyendo aquellas donde predomina la diarrea, aquellas donde predomina el estreñimiento o un patrón de heces alterado, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastornos intestinales funcionales no especificados, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento crónico idiopático, trastornos funcionales esofágicos, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor funcional anorrectal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer papilar de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores renales, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de células transicionales, cáncer de próstata, cáncer del esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma o una combinación de los mismos. Dicho tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho mamífero, en particular, un ser humano. El tratamiento también comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho mamífero, en particular, un ser humano.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa aquella la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o especialista clínico.

55 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para su uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX), así como sus sales, se pueden administrar como la sustancia química pura. Además, el principio activo puede presentarse como una composición farmacéutica. Aunque es posible que, para su uso en terapia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueda administrarse como la sustancia química pura, y se presenta típicamente como el principio activo de una composición o formulación farmacéutica.

65 La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de un compuesto o sal del mismo de la invención dependerá de varios factores, incluyendo, pero sin limitación, la edad y peso del sujeto (paciente) a tratar, el trastorno preciso que

requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica y la vía de administración, y en última instancia estará a discreción del médico o veterinario. Típicamente, un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dará para el tratamiento en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) por día y más habitualmente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Dosis diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad puede proporcionarse en una única dosis por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis por día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una de sus sales puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmulas (I)-(XIX) per se. Dosis similares deberían ser apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones a las que se hace referencia en el presente documento para el tratamiento. En general, un experto en la materia médica o en la técnica farmacéutica puede conseguir determinar con facilidad la dosificación adecuada.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por consiguiente la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmulas (I), (II), (IV)-(XIX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichas combinaciones se pueden presentar individualmente (en donde cada principio activo está en una composición independiente) o bien los principios activos se presentan en una composición combinada.

Los presentes compuestos se pueden combinar o coadministrarse con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que puedan potenciar la actividad o el momento de disposición de los compuestos. Las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos un tratamiento adicional. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y una terapia quirúrgica. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un tratamiento sintomático (por ejemplo, al menos un agente antiemético). En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente quimioterapéutico. En una realización particular, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente anti-neoplásico. En otra realización más, la invención comprende un régimen terapéutico donde los inhibidores de RET de esta divulgación no están incluidos ni son por sí mismos activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede ser o no activa como terapia independiente, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

El término "coadministrar" y sus derivados, como se usa en el presente documento, se refiere tanto a la administración simultánea como a cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de RET, como se describen en el presente documento, y a un principio o principios activos adicionales, particularmente los conocidos como útiles en el tratamiento de cáncer, incluida la quimioterapia y el tratamiento de radiación. El término principio o principios activos adicionales, como se utiliza en el presente documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento contra el cáncer. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran temporalmente muy cerca entre sí. Además, carece de importancia si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible de tratarse puede coadministrarse en el tratamiento de los cánceres especificados en la presente invención. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto habitual en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer en cuestión. Los agentes antineoplásicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos tales como los diterpenoides y los alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antimitóticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina, y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de la ADN metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de las rutas de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad contra una neoplasia susceptible en tratamiento se puede utilizar junto con los compuestos de la invención, siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que utiliza un compuesto de la invención. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos, análogos de nucleósidos, inhibidores de la topoisomerasa I y II, hormonas y

análogos de hormonas; retinoides, inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de las rutas de transducción de señales que incluyen inhibidores de crecimiento celular o de la función de los factores de crecimiento, inhibidores de la angiogénesis y serina/treonina u otros inhibidores de quinasas; inhibidores de la quinasas dependientes de ciclina; terapias de sentido contrario y agentes inmunoterapéuticos, incluidos anticuerpos monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Los análogos de nucleósidos son aquellos compuestos que se convierten en trifosfatos de desoxinucleótido y se incorporan al ADN en replicación en lugar de la citosina. Las ADN metiltransferasas quedan covalentemente unidas a las bases modificadas, dando como resultado una enzima inactiva y una reducción de la metilación del ADN. Los ejemplos de análogos de nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina que se usan en el tratamiento del síndrome mielodisplásico. Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T. Los HDAC modifican la cromatina mediante la desacetilación de las histonas. Además, tienen una variedad de sustratos que incluyen numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Otros inhibidores de HDAC están en desarrollo.

Los inhibidores de las rutas de transducción de la señal son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que suscita un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento, este cambio es la proliferación o diferenciación o supervivencia. Los inhibidores de las rutas de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, inhibidores de las tirosina quinasas del receptor, las tirosina quinasas no del receptor, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3-OH quinasas, la señalización de mio-inositol y los oncogenes Ras. Los inhibidores de las rutas de transducción de señales se pueden emplear junto con los compuestos de la invención en las composiciones y métodos anteriormente descritos.

Los inhibidores de la angiogénesis de las quinasas del receptor también pueden ser de utilidad en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 se analizaron anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señales (ambos son tirosina quinasas del receptor). Se pueden usar otros inhibidores junto con los compuestos de la invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa del receptor), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña ($\alpha_v\beta_3$) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no RTK) también pueden demostrarse útiles junto con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo de VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

Están en desarrollo varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento que incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa, oligonucleótidos de sentido contrario y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores de factores de crecimiento se puede usar junto con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y métodos descritos en el presente documento. Trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbix™, C225). Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de receptores de factores del crecimiento epidérmico incluyen, pero sin limitación, lapatinib (Tykerb®) y erlotinib (TARCEVA®). Imatinib mesilato (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Los ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos frente a los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que se obtienen de fuentes naturales, son agentes antineoplásicos específicos de fase que funcionan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β -tubulina de los microtúbulos, mediante la unión a esta proteína. Después, el desmontaje de la proteína parece quedar inhibido con detención de la mitosis y muerte celular posterior. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

Paclitaxel, 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, y está disponible en el mercado como la solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de los terpenos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani *et al.* J. Am. Chem. Soc., 93:2325 (1971), quien caracterizó su estructura por métodos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo de su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo de esta forma el crecimiento de células cancerosas. Schiff *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff *et al.*, Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel, véanse: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Ámsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel está autorizado en Estados Unidos para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario resistente al

tratamiento (Markman *et al.*, Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire *et al.*, Ann. Int. Med., 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes *et al.*, J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias cutáneas (Einzig *et al.*, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire *et al.*, Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la poliquistosis renal (Woo *et al.*, Nature, 368:750. 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de los pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. *et al.*, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. *et al.*, Seminars in Oncology, 3(6) págs.16-23, 1995).

Docetaxel, (2*R*,3*S*)-*N*-carboxi-3-fenilisoserina *N*-*terc*-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible en el mercado como solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado utilizando un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraído de la acícula del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose de forma específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizarse formando microtúbulos. Se cree que la mitosis queda detenida en la metafase con la posterior muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN®, como solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como terapia de segunda línea para diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer de testículos y de diversos linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y de linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

Vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado como ONCOVIN®, como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento de los linfomas malignos de Hodgkin y no de Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y, en un menor grado, pueden producirse efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

Vinorelbina, 3',4'-dihidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroibutanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide semisintético de la vinca. La vinorelbina está indicada como en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos, tal como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente los cánceres de pulmón no microcíticos, de mama avanzado, y de próstata resistente a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes antineoplásicos no específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan aciación y forman entrecruzamientos intra e intercadenas con el ADN, provocando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

Cisplatino, cis-diaminadichloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL®, como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer de testículos y ovárico metastásico, y el cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios primarios limitantes de la dosis del cisplatino son la nefrotoxicidad, que se puede controlar mediante hidratación y diuresis, y la ototoxicidad.

Carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado como PARAPLATIN®, como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma ovárico avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

Los agentes alquilantes son agentes antineoplásicos específicos no de fase y son fuertes electrófilos. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, con el ADN, a través de radicales nucleófilos de las moléculas de ADN, tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Tal alquilación altera las funciones del ácido nucleico, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triacenos tales como dacarbazina.

Ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2*H*-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible en el mercado como solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple

y leucemias. Alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de ciclofosfamida.

5 Melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma de ovario epitelial no resecable. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

10 Clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como los comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y los linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común de clorambucilo.

15 Busulfán, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, está disponible en el mercado como los COMPRIMIDOS MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común de busulfán.

20 Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitroso]urea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BICNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo en monoterapia o junto con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no de Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de vinorelbina.

25 Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y, junto con otros agentes, para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de dacarbazina.

30 Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o la ruptura de las cadenas, lo que normalmente altera la función de los ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antrociocinas tales como daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas.

35 Dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de dactinomicina.

40 Daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, disponible en el mercado como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como una inyectable como CERUBIDINE®. La doxorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con el VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.

45 Doxorrubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoliloilo,7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. Doxorrubicina está principalmente indicada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

50 Bleomicina, una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado as BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, en monoterapia o junto con otros agentes, de carcinoma escamocelular, linfomas y carcinomas de testículos. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de bleomicina.

55 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

60 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la mandrágora. Normalmente, las epipodofilotoxinas afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular mediante la formación de un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, provocando rupturas de las cadenas de ADN. Las rupturas de las cadenas se acumulan y lo siguiente es la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

65 etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas como VePESID®, y se conoce habitualmente como VP-16. El etopósido está indicado en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres de

testículos y de pulmón no microcítico. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia.

5 Tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable como VUMON® y se conoce habitualmente como VM-26. El tenipósido está indicado en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de tenipósido. Tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

10 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases púricas o pirimidínicas y, por lo tanto, limitando la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos de antimetabolito incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

15 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como el ADN. Normalmente el resultado es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son los efectos secundarios limitantes de la dosis de 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

25 Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se lo conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN que se está sintetizando. La citarabina está indicada en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). Citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

30 Mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de mercaptopurina en dosis altas. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.

40 Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo todavía no especificado. La tioguanina está indicada en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, que incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia, son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

45 gemcitabina, 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina monohidrato (β-isómero), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S y por bloqueo de la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada junto con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y en monoterapia para el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, que incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia, son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de administración de gemcitabina.

55 Metotrexato, ácido N-[4[[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato de sodio. El metotrexato presenta efectos de fase celular, específicamente en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN, la reparación y/o la replicación, a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de los nucleótidos purínicos y el timidilato. El metotrexato está indicado en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma de no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

60 Las camptotecinas, incluyendo, la camptotecina y los derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibitoria de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, aunque no de forma limitativa, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina, descritas a continuación.

65

HCl de irinotecán, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

- 5 El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de la topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas bicatenarias irreparables producidas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN : irinotecán o complejo ternario SN-38 con enzimas I - replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o el recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecán HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

- 15 HCl de topotecán, monoclóhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. Topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN e impide el religamiento de las roturas monocatenarias provocadas por la Topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. Topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y el cáncer de pulmón microcítico. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente la neutropenia.

20 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

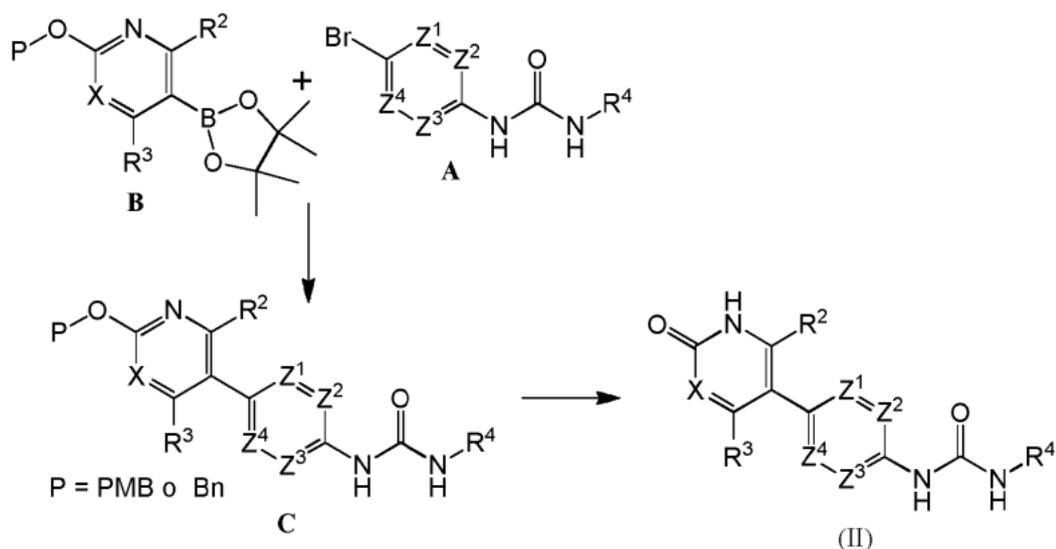
Esquemas de síntesis genéricos

- 25 Los compuestos de esta invención se pueden fabricar por una diversidad de métodos, incluyendo métodos sintéticos convencionales bien conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se exponen a continuación y después se preparan compuestos específicos de la invención en los ejemplos de trabajo. El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los métodos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que es estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un momento adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o el compuesto diana. En todos los esquemas que se describen a continuación, se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos convencionales de síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, incorporado por referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección de procesos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deberán ser consistentes con la preparación de compuestos de la presente invención.

- 40 La síntesis de los compuestos de la Fórmula general (I) y derivados farmacéuticamente aceptables y sales de los mismos puede realizarse como se resume a continuación en los Esquemas 1-5 por los expertos en la materia. En la siguiente descripción, los grupos son como se han definido anteriormente para compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique otra cosa. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

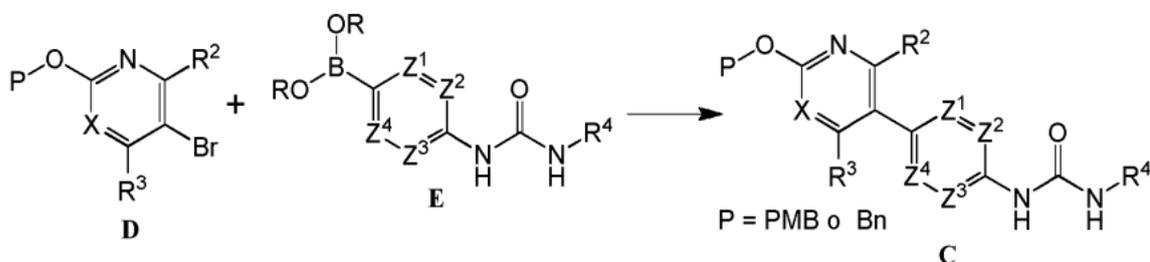
- 45 Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 1. El intermedio de urea de bromuro de arilo apropiadamente sustituido **A** puede acoplarse con el intermedio de éster boronato **B** en condiciones de acoplamiento de paladio, tal como con PdCl₂(dppf) y Cs₂CO₃, para producir el intermedio C. La desprotección del resto de parametoxibencilo (PMB) o bencilo (Bn) puede realizarse en presencia de paladio sobre carbono en una atmósfera de H₂ o en condiciones ácidas, tal como con TFA o HCl, dando como resultado compuestos de Fórmula (II).

Esquema 1



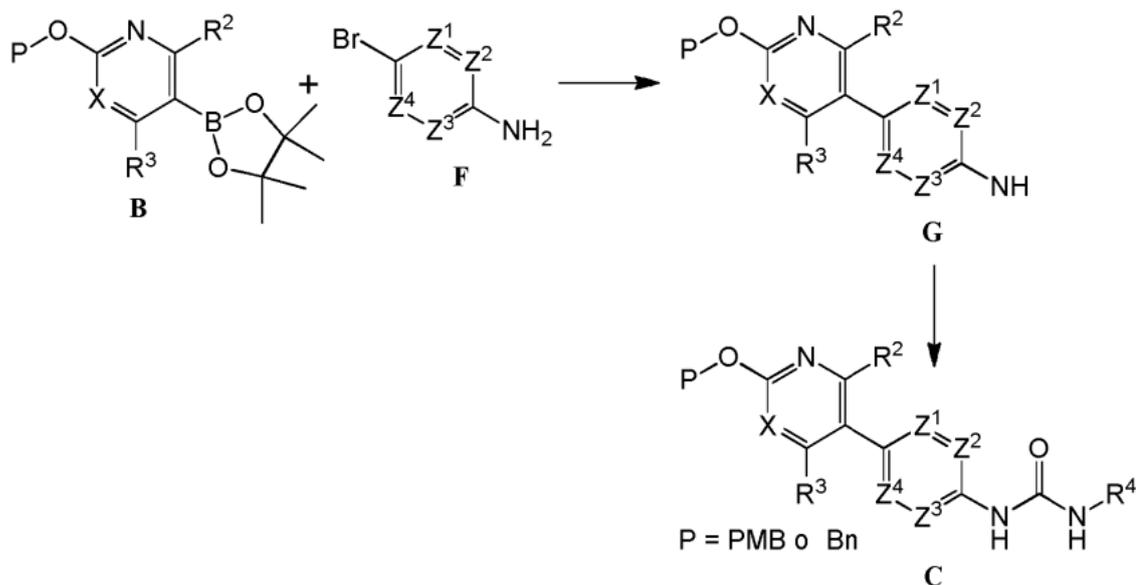
El intermedio **C** también puede prepararse como se ilustra en el Esquema 2. El intermedio de bromuro de piridinilo (o pirimidinilo) apropiadamente sustituido **D** puede acoplarse con el intermedio de urea de ácido borónico (o éster boronato) **E** en condiciones de acoplamiento de paladio, tal como con $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y Cs_2CO_3 , para producir el intermedio **C**. Condiciones similares a las del esquema 1 pueden transformar adicionalmente el intermedio **C** en compuestos de Fórmula (II). Como alternativa, los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse directamente siguiendo el procedimiento del esquema 2 usando la variante no protegida del intermedio **D**.

10 Esquema 2



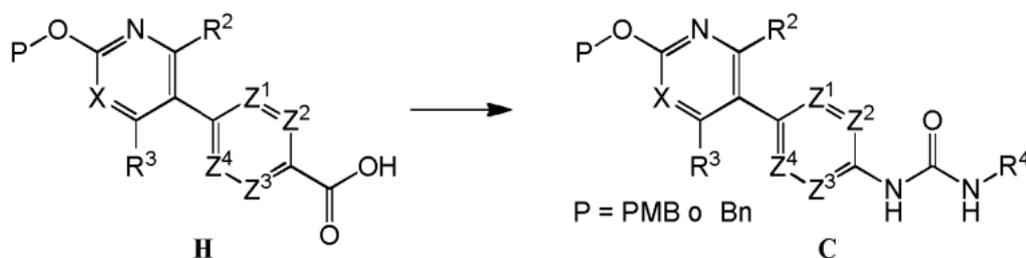
El intermedio **C** también puede prepararse como se ilustra en el Esquema 3. El bromuro de arilo **F** puede acoplarse con el intermedio de éster boronato **B** en condiciones apropiadas, tal como con $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y Cs_2CO_3 , para producir el intermedio **G** que después puede acoplarse con un isocianato apropiadamente sustituido para proporcionar el intermedio de urea **C**. Como alternativa, el intermedio **G** puede convertirse en un isocianato con un reactivo apropiado, tal como trifosgeno, y después acoplarse con una amina apropiadamente sustituida para proporcionar el intermedio de urea **C**. Condiciones similares a las del esquema 1 pueden transformar adicionalmente el intermedio **C** en compuestos de Fórmula (II).

Esquema 3



El intermedio **C** también puede prepararse como se ilustra en el Esquema 4. El ácido apropiadamente sustituido **H** puede convertirse en un isocianato con un reactivo apropiado, tal como DPPA, y después acoplarse con una amina apropiadamente sustituida para proporcionar el intermedio de urea **C**. Condiciones similares a las del esquema 1 pueden transformar adicionalmente el intermedio **C** en compuestos de Fórmula (II).

Esquema 4



10

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino proporcionar directrices al experto en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. Los símbolos y convenciones usadas en las descripciones de procesos, esquemas y ejemplos son consecuentes con las usadas en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.

20

En los Ejemplos:

Los desplazamientos químicos se expresan en unidades de partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), dd (doblete doble), dt (triplete doble), dc (cuadruplete doble), m (multiplete), a (ancho).

25

La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice.

30

Los programas de nombrado usados son ACDLABs 11.0 Namebatch, ACD IUPAC o ChemBioDraw® Ultra.

Abreviaturas

Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
BH ₃ •DMS	complejo de borano y sulfuro de dimetilo
BH ₃ •THF	complejo de borano y tetrahidrofurano

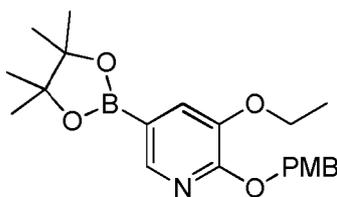
Bn	bencilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
CDCl ₃	cloroformo- <i>d</i>
CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> ₄
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
DPPA	difenilfosforil azida
AE	acetato de etilo
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ES-LCMS	cromatografía líquida por electronebulización-espectrometría de masas
Etl	yoduro de etilo
Et ₃ N	trietilamina
EtOH	etanol
g	gramo(s)
h	hora(s)
H ₂	gas hidrógeno
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBr	bromuro de hidrógeno
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O	agua
h ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
H ₃ PO ₂	ácido fosfínico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
<i>al vacío</i>	al vacío
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
KOH	hidróxido potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiOH	hidróxido de litio
LiOH·H ₂ O	hidróxido de litio hidrato
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeMgBr	bromuro de metilmagnesio
MeOH	metanol
mg	miligramo(s)
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(es)
N ₂	gas nitrógeno
NaBH ₄	borohidruro sódico
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaI	yoduro sódico
NaIO ₄	peryodato sódico
NaNO ₂	nitrito sódico
NaOEt	etóxido sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
(NH ₄)HCO ₃	bicarbonato de amonio
NH ₄ OAc	acetato de amonio

NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (dppf)	1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloruro de <i>bis</i> (trifenilfosfina)paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	<i>tris</i> (dibencilidenoacetona)dipaladio (O)
EP	éter de petróleo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
ta	temperatura ambiente
SnCl ₂ ·H ₂ O	cloruro de estaño (II) hidrato
SOCl ₂	cloruro de tionilo
TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSCl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Preparación de intermedios

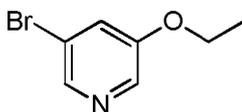
Intermedio 1: 3-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

5



Etapa 1: 3-Bromo-5-etoxipiridina

10

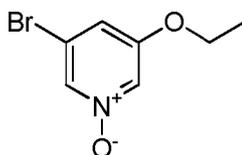


15

Una solución de 5-bromopiridin-3-ol (70 g, 402 mmol), K₂CO₃ (111 g, 805 mmol) y EtI (69,0 g, 443 mmol) en DMF (700 ml) se agitó durante 16 h a 25 °C. Después, la mezcla se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con DCM (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3-bromo-5-etoxipiridina (53 g, 218 mmol, rendimiento del 54,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19-8,17 (m, 2H), 7,60-7,59 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 202 (M+H).

Etapa 2: 1-Óxido de 3-bromo-5-etoxipiridina

20

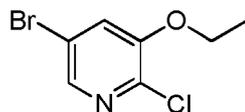


25

A una solución de 3-bromo-5-etoxipiridina (53 g, 262 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C se le añadió lentamente *m*-CPBA (67,9 g, 393 mmol) durante 30 min. Después de agitar la solución resultante durante 15 h, la mezcla se lavó con solución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM (2 x 300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y la fase orgánica se concentró para dar 1-óxido de 3-bromo-5-etoxipiridina (40 g, 165 mmol, rendimiento del 62,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19-8,18 (m, 1H), 8,08-8,07 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 4,17-4,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 217 (M+H).

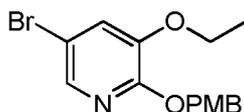
30

Etapa 3: 5-Bromo-2-cloro-3-etoxipiridina



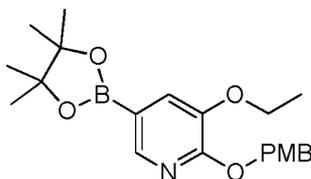
5 A una solución de 1-óxido de 3-bromo-5-etoxipiridina (40 g, 183 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C se le añadió lentamente POCl_3 (159 ml, 1701 mmol) durante 30 min. Después, la solución resultante se calentó a 45 °C durante 15 h. La mezcla se concentró y se extrajo con DCM (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina (30 g, 60,9 mmol, rendimiento del 33,2 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); ES-LCMS m/z 235 (M+H).

10 Etapa 4: 5-Bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



15 A una mezcla de (4-metoxifenil)metanol (16,71 g, 121 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió NaH (3,96 g, 165 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 min, a la mezcla anterior se le añadió 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina (26 g, 110 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a 80-90 °C. La mezcla se inactivó con H_2O (20 ml), se extrajo con DCM (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (AE al 10 %/EP al 90 %, columna de 360 g de sílice). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (AE/EP = 5:1, $F_r = 0,5$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanco de 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (36 g, 74,5 mmol, rendimiento del 67,8 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 6,89-6,87 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338 (M+H).

20 Etapa 5: 3-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

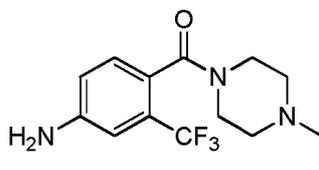


25 A una solución de 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (10 g, 29,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8,26 g, 32,5 mmol) y KOAc (7,25 g, 73,9 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,082 g, 1,478 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, $F_r = 0,6$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanco de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (9,2 g, 23,88 mmol, rendimiento del 81,0 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 386,0 (M+H).

30 Intermedio 2: 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina

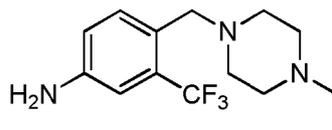


40 Etapa 1: (4-Amino-2-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona



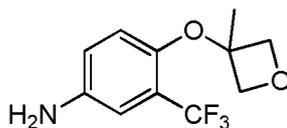
Una mezcla de ácido 4-amino-2-trifluorometil-benzoico (15 g, 73,1 mmol), HOBT (14,56 g, 95 mmol), EDC (16,82 g, 88 mmol), Et₃N (20,38 ml, 146 mmol), 1-etil-piperazina (8,35 g, 73,1 mmol) en DCM (200 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió DCM (200 ml) y después se lavó con H₂O, NaOH 2 mol/l (2 x 150 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido de color blanquecino de (4-amino-2-trifluorometilfenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (20 g, 65,2 mmol, rendimiento del 89,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,0; 8,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 4H), 2,33-2,31 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 302 (M+H).

Etapa 2: 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina

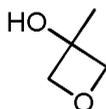


A una mezcla de (4-amino-2-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (20 g, 66,4 mmol) en THF (500 ml) se le añadió gota a gota BH₃·DMS (19,91 ml, 199 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de MeOH y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice sobre gel de sílice (EP:AE = 2:1, F_r = 0,35) para dar un sólido de color blanco de 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenilamina (14 g, 46,0 mmol, rendimiento del 69,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,45-2,39 (m, 8H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 288 (M+H).

Intermedio 3: 4-((3-Metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina

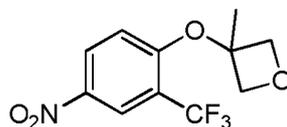


Etapa 1: 3-Metiloxetan-3-ol



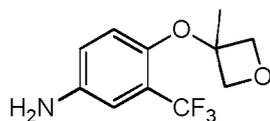
A una mezcla de oxetan-3-ona (8 g, 111 mmol) en THF (300 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota MeMgBr (74,0 ml, 222 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl (ac.). El precipitado se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo claro de 3-metiloxetan-3-ol (7,5 g, 85 mmol, rendimiento del 77 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 1H), 1,56 (s, 3H).

Etapa 2: 3-Metil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)oxetano



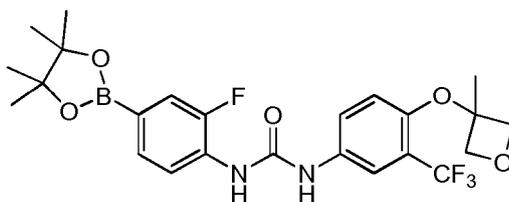
A una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benzoceno (10 g, 47,8 mmol) y 3-metiloxetan-3-ol (3,51 ml, 47,8 mmol) en MeCN (100 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (46,7 g, 143 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 20:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 3-metil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)oxetano (10 g, 35,8 mmol, rendimiento del 74,8 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,84 (s, 3H); ES-LCMS m/z 278 (M+H).

Etapa 3: 4-((3-Metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina

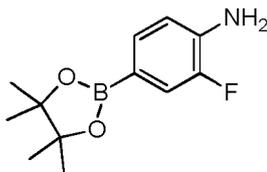


Una mezcla de reacción de 3-metil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenoxi)oxetano (10 g, 36,1 mmol) y Pd/C (0,384 g, 3,61 mmol; 10%) en MeOH (50 ml) se hidrogenó en atmósfera de H₂ (50 psi) a 40 °C durante 20 h. La mezcla se concentró para dar un aceite de color pardo de 4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (8,5 g, 34,1 mmol, rendimiento del 95 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,68 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 248 (M+H).

10 Intermedio 4: 1-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

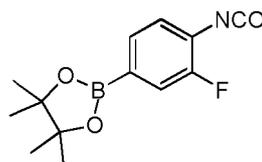


15 Etapa 1: 2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



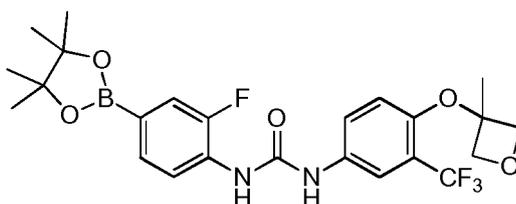
20 A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (40 g, 211 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (64,1 g, 253 mmol) y KOAc (41,3 g, 421 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió PdCl₂(dppf) (7,70 g, 10,53 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución se concentró al vacío para dar 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (44 g, 158 mmol, rendimiento del 74,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 1,30 (s, *J* = 3,6 Hz, 12H); ES-LCMS *m/z* 238,1 (M+H).

25 Etapa 2: 2-(3-Fluoro-4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



30 A una mezcla de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (500 mg, 2,109 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (250 mg, 0,844 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. El residuo se evaporó para dar 2-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 1,616 mmol, rendimiento del 77 %); ES-LCMS *m/z* 296,1 (M+MeOH+H).

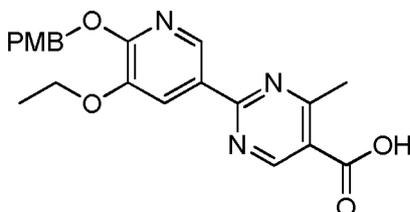
35 Etapa 3: 1-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



40 A una mezcla de 2-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 1,901 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (517 mg, 2,091 mmol) y Et₃N (0,530 ml,

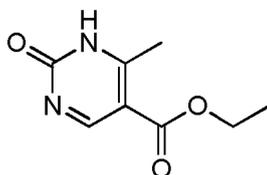
3,80 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 3:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (500 mg, 0,980 mmol, rendimiento del 51,6 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77-7,76 (d J = 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,62-6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,91-4,89 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,63-4,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 511,2 (M+H).

Intermedio 5: Ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico



10

Etapa 1: 6-Metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo

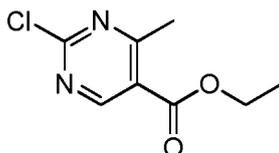


15

Una solución de urea (50 g, 833 mmol), 3-oxobutanoato de etilo (119 g, 916 mmol) en trietoximatano (136 g, 916 mmol) se agitó durante 28 h mientras el EtOH se retiraba por destilación a 80 °C en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se enfrió a 20 °C y se añadió EtOH (800 ml), a la mezcla anterior se le añadió NaOEt (85 g, 1249 mmol) en EtOH (500 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C, la mezcla se enfrió a 20 °C, seguido de la adición de agua (400 ml), se añadió AcOH (60 ml) a 20-30 °C, después la mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua (200 ml) y después se secó para dar 6-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (70 g, 384 mmol, rendimiento del 46,2 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (s, 1H), 4,31 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS m/z 183,2 (M+H).

20

Etapa 2: 2-Cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo



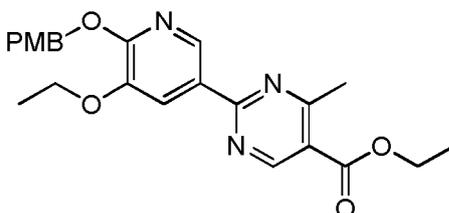
25

A una solución de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (62 g, 340 mmol) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió lentamente POCl_3 (496 g, 3233 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, F_r = 0,7), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (9 g, 44,9 mmol, rendimiento del 13,18 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

30

35

Etapa 3: 2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo

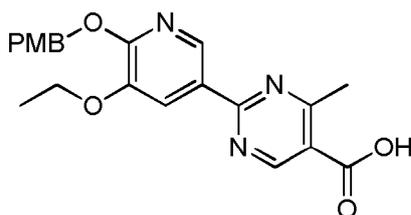


40

A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (6,34 g,

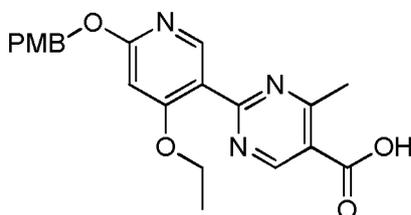
16,45 mmol), 2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (3 g, 14,95 mmol) y Cs₂CO₃ (9,74 g, 29,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (6,67 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió PdCl₂(dppf) (0,547 g, 0,748 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1, 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (6 g, 14,17 mmol, rendimiento del 95 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,45-4,37 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 3H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS m/z 424,1 (M+H).

Etapa 4: Ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico

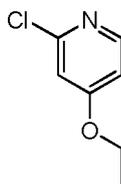


A una solución de etil 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato (6 g, 14,17 mmol) en THF (20 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió LiOH·H₂O (11,34 ml, 28,3 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se neutralizó con HCl conc. a pH = 7,0 con agitación. Después, la solución se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (10 ml). La torta de filtro se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (4 g, 10,12 mmol, rendimiento del 71,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,16 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,43 (t, J = 6,8 Hz, 3H); LCMS m/z 396,1 (M+H).

Intermedio 6: Ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico

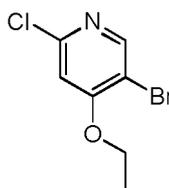


Etapa 1: 2-Cloro-4-etoxipiridina



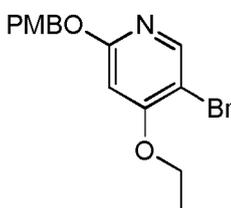
A una mezcla de 2-cloro-4-nitropiridina (170 g, 1070 mmol) en THF (2 l) se le añadió NaOEt (109,45 g, 1610 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El análisis por LCMS y TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y la mayor parte del disolvente del filtrado se retiró al vacío. El residuo se extrajo con AE (800 ml x 3) y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-cloro-4-etoxipiridina (157 g, 1,0 mol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 3H); ES-LCMS m/z 158 (M+H).

Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-4-etoxipiridina



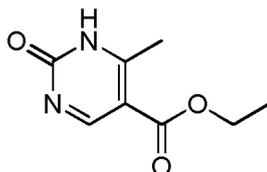
Se añadió lentamente 2-cloro-4-etoxipiridina sólida (100 g, 0,63 mol) a H₂SO₄ (500 ml). Después, a la mezcla anterior se le añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (124,2 g, 0,70 mol) a ta. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. El análisis por TLC (EP/AE = 10:1, F_r = 0,5) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (2 l) y se extrajo con AE (1 l x 3). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ (1 l x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 60:1-30:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (60,9 g, 0,26 mol, rendimiento del 40 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32-4,10 (m, 2H), 1,58-1,35 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 237 (M+2).

Etapa 3: 5-Bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



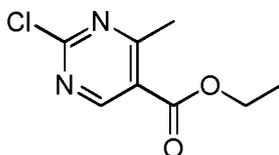
A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (75 g, 317,1 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadieron (4-metoxifenil)metanol (52,6 g, 380,6 mmol), KOH (35,6 g, 634,3 mmol) y 18-corona-6 (8,4 g, 31,2 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre 2-metoxi-2-metilpropano (500 ml) y salmuera (800 ml). La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó con una columna (EP/AE = 10:1, F_r = 0,5) para dar 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (72,2 g, 221 mmol, rendimiento del 70 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,43 (c, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 338 (M+2H).

Etapa 4: 6-Metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo



Una solución de urea (50 g, 833 mmol), 3-oxobutanoato de etilo (119 g, 916 mmol) en trietoximatano (136 g, 916 mmol) se agitó durante 28 h mientras el EtOH se retiraba por destilación a 80 °C en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió a 20 °C y se añadió EtOH (800 ml), a la mezcla anterior se le añadió NaOEt (85 g, 1249 mmol) en EtOH (500 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C, la mezcla se enfrió a 20 °C, seguido de la adición de agua (1 l), se añadió AcOH (60 ml) a 20 °C-30 °C, después la mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua (200 ml) y se secó para dar 6-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (70 g, 384 mmol, rendimiento del 46,2 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (s, 1H), 4,31 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); LCMS *m/z* 183,1 (M+H).

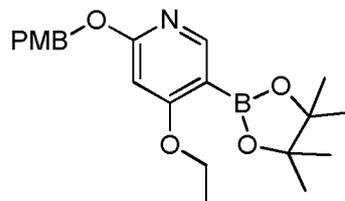
Etapa 5: 2-Cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo



A una solución de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (62 g, 340 mmol) y agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió lentamente POCl₃ (496 g, 3233 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto

orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, F_r = 0,7), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (9 g, 44,9 mmol, rendimiento del 13,18 %):
 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 201,1 (M+H).

Etapa 6: 4-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



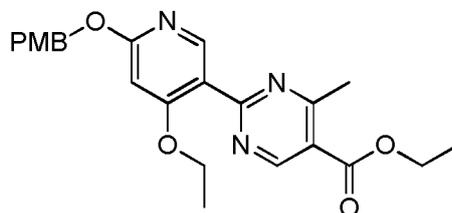
10

A una solución de 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (5 g, 14,78 mmol) en THF (25 ml) agitada en atmósfera de N₂ a -70 °C se le añadió en porciones *n*-BuLi (6,51 ml, 16,26 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. después, a la solución se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,03 g, 16,26 mmol) en THF (1 ml) a -70 °C con agitación. La solución se agitó a -70 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió una solución saturada de NH₄Cl. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La 4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina resultante (4 g, 10,38 mmol, rendimiento del 70,2 %). TLC (EP/AE = 10:1, F_r = 0,2): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 386,1 (M+H).

15

20

Etapa 7: 2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo



25

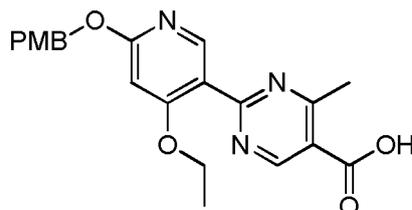
A una solución de 4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (4,99 g, 12,96 mmol), 2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (2 g, 9,97 mmol) y Cs₂CO₃ (6,50 g, 19,94 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5,00 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió PdCl₂(dppf) (0,365 g, 0,498 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se calentó en 110 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (AE al 20 %: EP al 80 %, columna de 60 g de sílice). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (AE: EP = 2:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (3,5 g, 8,27 mmol, rendimiento del 83 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,44-1,36 (m, 6H); ES-LCMS m/z 424,0 (M+H).

30

35

Etapa 8: Ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico

40

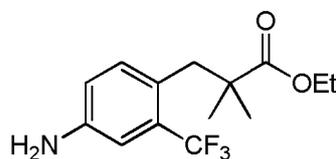


A una solución de 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (3,5 g, 8,27 mmol) en THF (10 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió LiOH en H₂O (6,61 ml, 16,53 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se neutralizó con HCl conc. a pH = 7,0 con agitación. Después, la solución se concentró al vacío para dar ácido 2-(4-etoxi-6-((4-

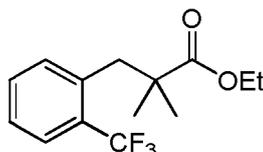
45

metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); LCMS m/z : 396,1 (M+H).

5 Intermedio 7: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

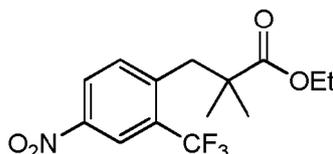


10 Etapa 1: 2, 2-Dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



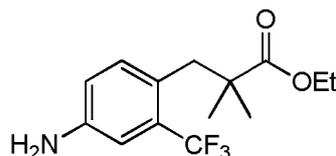
15 A una mezcla de diisopropilamina (8,00 ml, 57,1 mmol) en THF (300 ml) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota n-BuLi (24,60 ml, 61,5 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Después, a la mezcla enfriada a -30°C se le añadió una solución de isobutirato de etilo (6,12 g, 52,7 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -30°C durante 1 h. A la mezcla se le añadió una solución de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (10,5 g, 43,9 mmol) en THF (5 ml) a -30°C . La mezcla entera se agitó a -30°C durante 3 h y después se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl (ac.) y se extrajo con AE. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 200:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, $F_r = 0,6$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (10 g, 35,3 mmol, rendimiento del 80,0 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 275 (M+H).

25 Etapa 2: 2,2-Dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



30 A una solución de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (10 g, 36,5 mmol) en H_2SO_4 (5 ml, 94 mmol) enfriada a 0°C se le añadió en porciones ácido nitroperoxoso potásico (4,05 g, 40,1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un sólido de color amarillo de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (8,5 g, 24,54 mmol, rendimiento del 67,3 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,97-5,83 (m, 2H); ES-LCMS m/z 320 (M+H).

35 Etapa 3: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

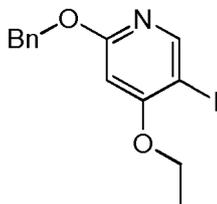


40 Una mezcla de reacción de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (8,5 g, 26,6 mmol) y Pd/C (0,283 g, 2,66 mmol) en MeOH (50 ml) se hidrogenó usando un H-cube (ajustes: 50°C , 344,74 kPa (50 psi), 24 h). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, $F_r = 0,4$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanquecino de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (7 g, 22,42 mmol, rendimiento del 84,0 %): ^1H RMN (400 MHz,

CDCl₃ δ: 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,15 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 290 (M+H).

Intermedio 8: 2-(Benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina

5



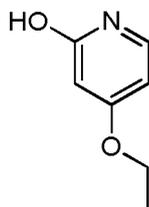
Etapa 1: 1-Óxido de 4-etoxipiridina

10



A una mezcla de 1-óxido de 4-nitropiridina (50 g, 357 mmol) en THF (500 ml) se le añadió NaOEt (48,6 g, 714 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. el residuo de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 25:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 25:1, *F_r* = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color rojo oscuro de 1-óxido de 4-etoxipiridina (25 g, 162 mmol, rendimiento del 45,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20-8,18 (m, 2H), 7,11-7,10 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 140,0 (M +H).

20 Etapa 2: 4-Etoxipiridin-2-ol

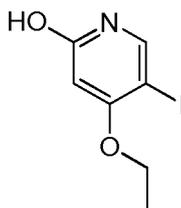


25 Una mezcla de 1-óxido de 4-etoxipiridina (5 g, 35,9 mmol) en Ac₂O (36,7 g, 359 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y H₂O (25 ml) y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 10:1, *F_r* = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo oscuro de 4-etoxipiridin-2-ol (2,5 g, 16,17 mmol, rendimiento del 45,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 3,2, 7,2 Hz, 1H), 5,86-7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 140,0 (M +H).

30

Etapa 3: 4-Etoxi-5-yodopiridin-2-ol

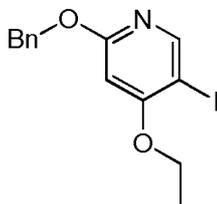
35



A una mezcla de 4-etoxipiridin-2-ol (2,5 g, 17,97 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NIS (4,04 g, 17,97 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como

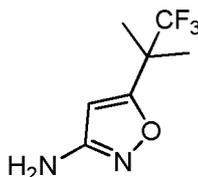
eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo de 4-etoxi-5-yodopiridin-2-ol (1,2 g, 4,30 mmol, rendimiento del 23,9 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 1,48 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 265,8 (M+H).

5 Etapa 4: 2-(Benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina

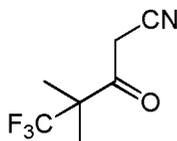


10 A una mezcla de 4-etoxi-5-yodopiridin-2-ol (800 mg, 3,02 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron (bromometil)benceno (619 mg, 3,62 mmol) y carbonato de plata (1665 mg, 6,04 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. El residuo de reacción se filtró y el filtrado se concentró. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina resultante (800 mg, 1,915 mmol, rendimiento del 63,4 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 1,48 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 355,9 (M+H).

Intermedio 9: 5-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina

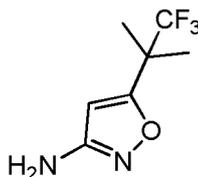


20 Etapa 1: 5,5,5-Trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo



25 A una mezcla de MeCN (3,32 ml, 97 mmol) en THF (300 ml) enfriada a -78 °C se le añadió n-BuLi (56,4 ml, 141 mmol). La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min. Después, a la mezcla se le añadió gota a gota 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato de metilo (15 g, 88 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con DCM/MeOH (10:1). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que
30 contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, $F_r = 0,6$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (5 g, 27,9 mmol, rendimiento del 31,7 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,75 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

35 Etapa 2: 5-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina

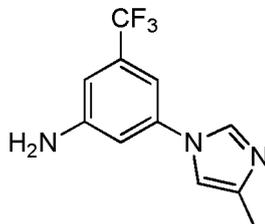


40 A una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (3,10 g, 44,7 mmol) en H_2O (25 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaHCO_3 (3,94 g, 46,9 mmol) para ajustar a pH = 7,5. Después, a la mezcla se le añadió una solución de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (4 g, 22,33 mmol) en MeOH (25 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se acidificó con HCl concentrado a pH = 1,0 y después se calentó a reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se neutralizó con NaOH 4 M a pH = 8,0. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (10:1). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un sólido de color blanco de 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (2 g, 9,06 mmol,

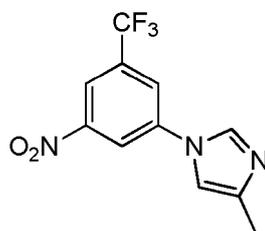
rendimiento del 40,6 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,78 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 1,51 (s, 6H); ES-LCMS m/z 195 (M+1).

Intermedio 10: 3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina

5



Etapa 1: 4-Metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol



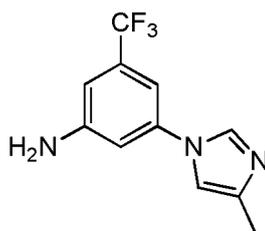
10

Una suspensión de 4-metil-1H-imidazol (1,178 g, 14,35 mmol) en DMF (15 ml) se añadió a una solución de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (2 g, 9,56 mmol) en DMF (15 ml). Se añadió Cs_2CO_3 (6,23 g, 19,13 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a ta y después la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 4-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (800 mg, 2,95 mmol, rendimiento del 30,8 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61-8,78 (m, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 8,31-8,39 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 2,27 (s, 3H); ES-LCMS m/z 272,0 (M+H).

15

20

Etapa 2: 3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina



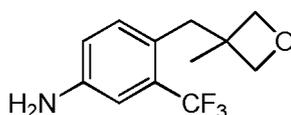
25

Una suspensión de 4-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (800 mg, 2,95 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió a una suspensión de Pd/C (5,02 μl , 0,078 mmol) en MeOH (15 ml). La mezcla estuvo a 25 °C durante 5 h en una atmósfera de H_2 . Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones básicas) para producir un sólido de color blanco de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (321,83 mg, 1,334 mmol, rendimiento del 86,0 %). TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,3): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02-6,76 (m, 3H), 2,31-2,17 (m, 3H); ES-LCMS m/z 242,1 (M+H).

30

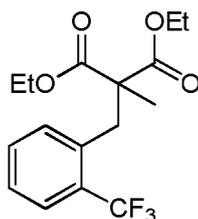
Intermedio 11: 4-((3-Metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

35



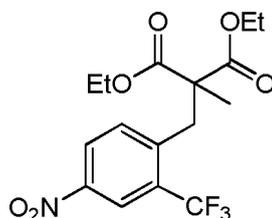
Etapa 1: 2-Metil-2-(2-(trifluorometil)bencil)malonato de dietilo

40



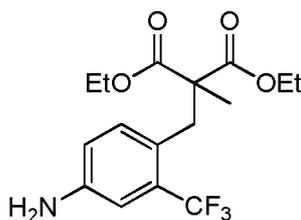
5 A una solución de 2-metilmalonato de dietilo (4,37 g, 25,1 mmol) en THF (100 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaH (1,506 g, 37,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (5 g, 20,92 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. El análisis por TLC (EP/AE = 10:1, $F_r = 0,6$) mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con AE (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 50:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, $F_r = 0,6$), se combinaron y se concentraron para producir 2-metil-2-(2-(trifluorometil)benzil)malonato de dietilo (4 g, 8,02 mmol, rendimiento del 38,3 %): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,62$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 1,30-1,21 (m, 9H); ES-LCMS m/z : 333,2 (M+H).

15 Etapa 2: 2-Metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)benzil)malonato de dietilo



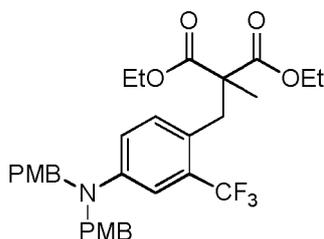
20 A una solución de 2-metil-2-(2-(trifluorometil)benzil)malonato de dietilo (4 g, 12,04 mmol) en H_2SO_4 (15 ml, 281 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió en porciones ácido nitroperoxoso potásico (1,339 g, 13,24 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla se vertió en hielo-agua (100 y se extrajo con AE (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 saturado (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un sólido de color amarillo de 2-metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)benzil)malonato de dietilo (4,5 g, 10,00 mmol, rendimiento del 83 %): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,50$ (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,19 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 3,2$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z : 378,1 (M+H).

25 Etapa 3: 2-(4-Amino-2-(trifluorometil)benzil)-2-metilmalonato de dietilo



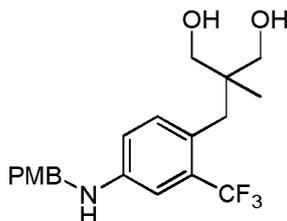
30 Una mezcla de reacción de 2-metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)benzil)malonato de dietilo (4,5 g, 11,93 mmol) y Pd/C (0,127 g, 1,193 mmol) en MeOH (200 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 a 25 °C durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite de color pardo de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)benzil)-2-metilmalonato de dietilo (4,1 g, 9,67 mmol, rendimiento del 81 %): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,03$ -6,93 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,21 (c, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,20 (s, 3H); ES-LCMS m/z : 348,1 (M+H).

35 Etapa 4: 2-(4-(Bis(4-metoxibencil)amino)-2-(trifluorometil)benzil)-2-metilmalonato de dietilo



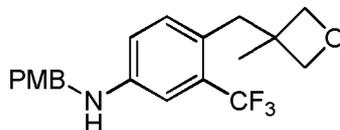
Una mezcla de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)bencil)-2-metilmalonato de dietilo (4,1 g, 11,80 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (5,55 g, 35,4 mmol) y Cs_2CO_3 (26,9 g, 83 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se añadió a DCM (150 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite de color amarillo de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(trifluorometil)bencil)-2-metilmalonato de dietilo (3 g, 3,83 mmol, rendimiento del 32,4 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,45-7,30 (m, 4H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,12 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 588,1 (M+H).

10 Etapa 5: 2-(4-((4-Metoxibencil)amino)-2-(trifluorometil)bencil)-2-metilpropano-1,3-diol



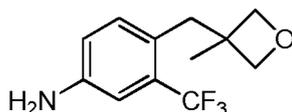
15 A una mezcla de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(trifluorometil)bencil)-2-metilmalonato de dietilo (4,3 g, 7,32 mmol) en THF (100 ml) enfriada a 0 °C se le añadió en porciones LAH (1,111 g, 29,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se inactivó con NaOH al 15 % (ac., 40 ml). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 . Después de filtrarse, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,35), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de 2-(4-((4-metoxibencil)amino)-2-(trifluorometil)bencil)-2-metilpropano-1,3-diol (3 g, 6,45 mmol, rendimiento del 88 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89-6,83 (m, 3H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,34 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), 0,63 (s, 3H); ES-LCMS m/z : 406,1 (M+Na).

25 Etapa 6: *N*-(4-Metoxibencil)-4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina



30 A una mezcla de 2-(4-((4-metoxibencil)amino)-2-(trifluorometil)bencil)-2-metilpropano-1,3-diol (3 g, 7,82 mmol) en THF (50 ml) enfriada a 0 °C se le añadió *n*-BuLi (4,69 ml, 11,74 mmol) y se agitó durante 0,5 h. Después, a la mezcla se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2,238 g, 11,74 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, a la mezcla se le añadió más cantidad de *n*-BuLi (4,69 ml, 11,74 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2 h y después a 25 °C durante 10 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl (ac., 50 ml) y se extrajo con AE (100 ml x 2). La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanquecino de *N*-(4-metoxibencil)-4-((3-metiloxetan-3-il) metil)-3-(trifluorometil)anilina (1 g, 1,888 mmol, rendimiento del 24,13 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,30-7,22 (m, 2H), 6,94-6,80 (m, 4H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,85-3,76 (m, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,33 (s, 3H); ES-LCMS m/z 388,0 (M+Na).

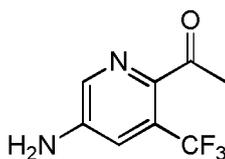
40 Etapa 7: 4-((3-Metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina



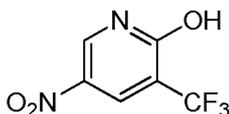
45 A una mezcla de *N*-(4-metoxibencil)-4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil) anilina (1 g, 2,74 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió Pd/C (0,291 g, 2,74 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (344,74 kPa (50 psi), 50 °C, 2 h). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir un aceite de color amarillo claro de 4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (500 mg, 1,788 mmol, rendimiento del 65,3 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,32 (s, 3H); ES-LCMS m/z 246,1 (M+H).

50

Intermedio 12: 1-(5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)etanona

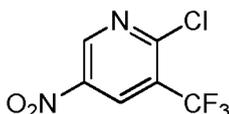


5 Etapa 1: 5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol



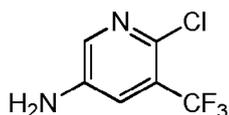
10 A una mezcla de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2 g, 12,26 mmol) se le añadieron ácido nítrico (1,644 ml, 36,8 mmol) y H₂SO₄ (12,03 g, 123 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h, se enfrió y se añadió a 150 g de hielo. La mezcla se extrajo con AE (2 x 100 ml) y se lavó con H₂O (100 ml) para dar la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un sólido de color pardo de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,2 g, 8,99 mmol, rendimiento del 73,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 9,42 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 209,0 (M+H).

15 Etapa 2: 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



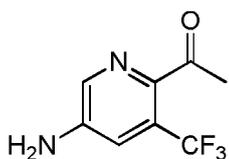
20 A una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2 g, 9,61 mmol) se le añadieron SOCl₂ (21,04 ml, 288 mmol) y DMF (0,074 ml, 0,961 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se extrajo con AE (2 x 100 ml) y se lavó con H₂O (100 ml) para dar la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un sólido de color pardo de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (2 g, 5,30 mmol, rendimiento del 55,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 9,42 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H).

25 Etapa 3: 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



30 A una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (2 g, 8,83 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió hierro (2,465 g, 44,1 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 min. La mezcla se filtró y se concentró y después se lavó con NaOH ac. y se extrajo con AE. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 8:1, *F_r* = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (1 g, 4,58 mmol, rendimiento del 51,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,47 (t, *J* = 6,62 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 197,0 (M+H).

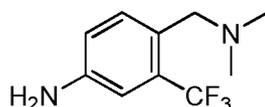
40 Etapa 4: 1-(5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)etanona



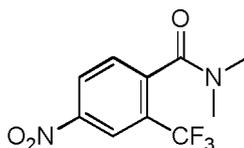
45 A una mezcla de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (200 mg, 1,018 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadieron 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (200 mg, 1,018 mmol), NaHCO₃ (171 mg, 2,035 mmol) y PdCl₂(dppf) (74,5 mg, 0,102 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C durante 30 min en condiciones de microondas. Después, el residuo de reacción se filtró y el sólido se lavó con MeOH. Después, se añadió HCl 6 M a la solución, que se agitó a ta durante 1 h y después se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 1:1, *F_r* =

0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)etanona (120 mg, 0,500 mmol, rendimiento del 49,1 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, $J = 2,43$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,43$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H); ES-LCMS m/z 205,0 (M+H).

5 Intermedio 13: 4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina

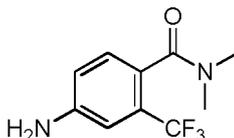


10 Etapa 1: *N,N*-Dimetil-4-nitro-2-(trifluorometil)benzamida



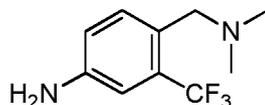
15 A una solución de ácido 4-nitro-2-(trifluorometil)benzoico (10 g, 42,5 mmol), clorhidrato de dimetilamina (4,51 g, 55,3 mmol) y Et_3N (17,78 ml, 128 mmol) en DCM (150 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió HATU (19,41 g, 51,0 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. Después, la solución se distribuyó entre DCM y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar *N,N*-dimetil-4-nitro-2-(trifluorometil)benzamida (10 g, 25,2 mmol, rendimiento del 59,2 %). TLC (EP/AE = 5:1, F_r 0,6): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,79 (s, 6H); ES-LCMS m/z 263,0 (M+H).

20 Etapa 2: 4-Amino-*N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida



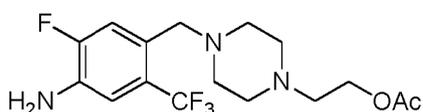
25 A una solución de *N,N*-dimetil-4-nitro-2-(trifluorometil)benzamida (10 g, 25,2 mmol) en MeOH (100 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió Pd/C (1 g, 9,40 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 a 20 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-amino-*N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida (8,3 g, 23,59 mmol, rendimiento del 94,0 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,95 (s a, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); ES-LCMS m/z 233,0 (M+H).

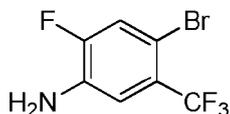
30 Etapa 3: 4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina



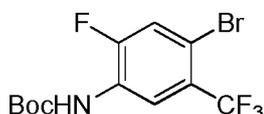
35 A una solución de 4-amino-*N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida (8,3 g, 23,59 mmol) en THF (100 ml) agitada en una atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió gota a gota $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (11,20 ml, 118 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. A la solución se le añadió MeOH, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 30:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina (4 g, 18,33 mmol, rendimiento del 78,0 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, 8,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,96 (s, 6H); ES-LCMS m/z 219,2 (M+H).

40 Intermedio 14: Acetato de 2-(4-(4-amino-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo

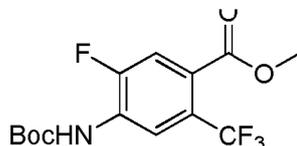


Etapa 1: 4-Bromo-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina

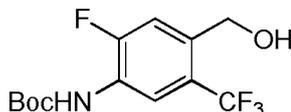
- 5 A una mezcla de 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (4 g, 22,33 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió NBS (4,77 g, 26,8 mmol), que se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto y se distribuyó entre acetato de etilo (50 ml x 3) y una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, y no se purificó para dar 4-bromo-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (4,8 g, 17,80 mmol, rendimiento del 80,0 %) en forma de un sólido de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,35 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 259,0, 260,0 (M+H).

Etapa 2: (4-Bromo-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo

- 15 A una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (3 g, 11,13 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron Boc₂O (3,88 ml, 16,69 mmol) y DMAP (2,039 g, 16,69 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó con una columna (EP/EtOAc = 10:1, *F_r* = 0,5) para dar (4-bromo-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (3,1 g, 7,53 mmol, rendimiento del 67,7 %) en forma de un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,82 (dd, *J* = 8,60, 4,63 Hz, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

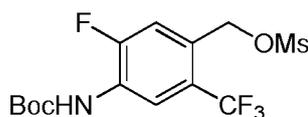
Etapa 3: 4-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de metilo

- 25 A una mezcla de (4-bromo-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (4 g, 9,72 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadieron PdCl₂(dppf) (0,711 g, 0,972 mmol) y Et₃N (2,71 ml, 19,43 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de CO a 344,74 kPa (50 psi) durante 12 h. El análisis por TLC (EP/EtOAc = 10:1, *F_r* = 0,3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó con una columna (EP/EtOAc = 10:1, *F_r* = 0,3) para dar 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,8 g, 7,71 mmol, rendimiento del 79,0 %) en forma de un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,58 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Etapa 4: (2-Fluoro-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo

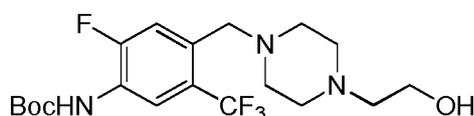
- 35 A una mezcla de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,8 g, 7,71 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DIBAL-*H* (23,14 ml, 23,14 mmol) en atmósfera de N₂ a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml). La mezcla se distribuyó entre DCM (50 ml x 3) y se lavó con una solución saturada de salmuera (30 ml x 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 6,05 mmol, rendimiento del 78,0 %) en forma de un aceite de color: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,36-8,16 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Etapa 5: Metanosulfonato de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzilo



5 A una mezcla de (2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 6,05 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron trietilamina (1,225 g, 12,11 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,040 g, 9,08 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. La mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 3), se lavó con una solución saturada de salmuera (30 ml x 3). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo en bruto (2,5 g, 4,84 mmol, rendimiento del 80,0 %) en forma de un sólido de color pardo: ¹H RMN (METANOL-d₄, 400 MHz) δ 8,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,55 ppm (s, 9H).

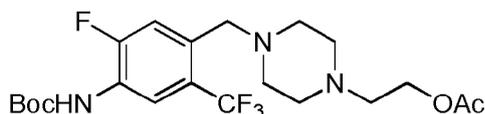
10 Etapa 6: (2-Fluoro-4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-5-trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo



15 A una mezcla de metanosulfonato de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo (2,5 g, 4,84 mmol) en MeCN (50 ml) se le añadieron K₂CO₃ (2,007 g, 14,52 mmol) y 2-(piperazin-1-il)etanol (0,756 g, 5,81 mmol), y se agitó a 50 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto y se distribuyó entre acetato de etilo (50 ml x 3) y una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (2-fluoro-4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 4,56 mmol, rendimiento del 94,0 %) en forma de un sólido de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30-8,20 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,68 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,70-2,44 (m, 10H), 1,53 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 422,3 (M + H).

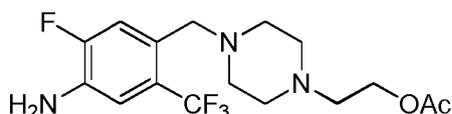
25 Etapa 7:

Acetato de 2-(4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo



30 A una mezcla de (2-fluoro-4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 4,56 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron piridina (1,802 g, 22,78 mmol), DMAP (0,557 g, 4,56 mmol) y anhídrido acético (2,326 g, 22,78 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto y se distribuyó entre acetato de etilo (30 ml x 3) y una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, que se purificó con una columna (DCM: MeOH = 20:1, *F_r* = 0,5) para dar acetato de 2-(4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-piperazin-1-il)etilo (2,4 g, 4,14 mmol, rendimiento del 91,0 %) en forma de un aceite de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,31-8,19 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,78-2,67 (m, 6H), 2,56 (s, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 464,3 (M + H).

40 Etapa 8: Acetato de 2-(4-(4-amino-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo

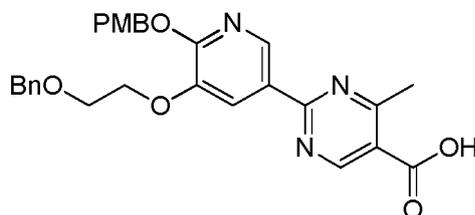


45 A una mezcla de acetato de 2-(4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-fluoro-2-(trifluoro-metil)bencil) piperazin-1-il)etilo (2,4 g, 4,30 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) se le añadieron cloruro de hidrógeno, metanol (solvato) (10,75 ml, 4 N, 43,0 mmol), que se agitó a 20 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar el producto acetato de 2-(4-(4-amino-5-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil) piperazin-1-il)etilo en bruto (1,8 g, 3,72 mmol, rendimiento del 86,0 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,90 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,43-4,31 (m, 2H), 3,85-

50

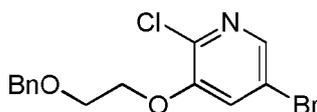
3,67 (m, 4H), 3,67-3,57 (m, 4H), 3,46 (s a, 2H), 2,12 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 364,2 (M +H).

Intermedio 15: Ácido 2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico



5

Etapa 1: 3-(2-(Benciloxi) etoxi)-5-bromo-2-cloropiridina

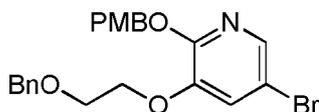


10

A una mezcla de ((2-bromoetoxi)metil)benceno (4,54 g, 21,11 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió 5-bromo-2-cloropiridin-3-ol (4 g, 19,19 mmol), que se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó con una columna (EP/EtOAc = 10:1, $F_r = 0,5$) para dar 3-(2-(benciloxi) etoxi)-5-bromo-2-cloropiridina (6,5 g, 17,36 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43-7,15 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H); ES-LCMS m/z 342,0, 344,0 (M +H)

15

Etapa 2: 3-(2-(Benciloxi)etoxi)-5-bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



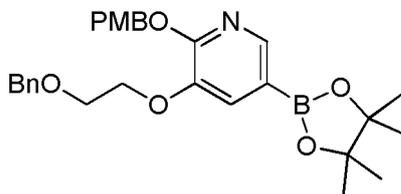
20

A una mezcla de 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-bromo-2-cloropiridina (6 g, 17,5 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadieron hidróxido potásico (1,965 g, 35,0 mmol), (4-metoxifenil)metanol (2,90 g, 21,01 mmol) y 18-corona-6 (0,463 g, 1,751 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó con una columna (EP/EtOAc = 5:1, $F_r = 0,4$) para dar 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (6,8 g, 14,16 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,79 (s, 3H); ES-LCMS m/z 324,0, 326,0 (M-PMB+H).

25

30

Etapa 3: 3-(2-(Benciloxi)etoxi)-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

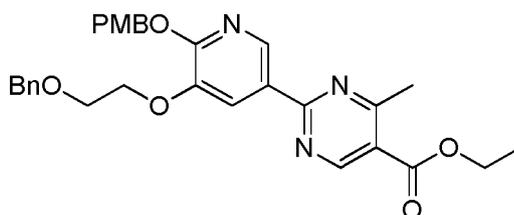


35

A una mezcla de 3-(2-(benciloxi)etoxi)-5-bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (4 g, 9,00 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (2,286 g, 9,00 mmol), PdCl₂(dppf) (0,329 g, 0,450 mmol) y acetato potásico (2,65 g, 27,0 mmol) en atmósfera de N₂, que se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó con una columna (EP/EtOAc = 10:1, $F_r = 0,4$) para dar 3-(2-(benciloxi) etoxi)-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (4,5 g, 8,21 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,13 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 5H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); ES-LCMS m/z 492,2 (M +H)

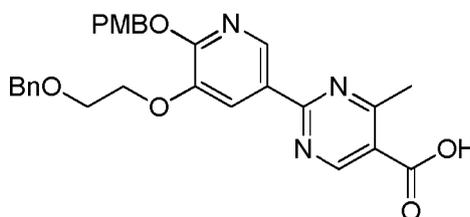
40

45 Etapa 4: 2-(5-(2-(Benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo



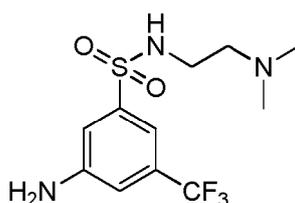
5 A una mezcla de 3-(2-(benziloxy)etoxi)-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (4,2 g, 8,55 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (20 ml) se le añadieron 2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,715 g, 8,55 mmol), PdCl₂(dppf) (0,625 g, 0,855 mmol) y Cs₂CO₃ (5,57 g, 17,09 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h, se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó con una columna (EP/EtOAc = 3:1, F_r = 0,4) para dar 2-(5-(2-(benziloxy)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (4,1 g, 6,77 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 16,3 Hz, 5H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,26 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 530,2 (M +H).

10 Etapa 5: Ácido 2-(5-(2-(benziloxy)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico

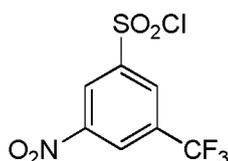


15 A una mezcla de 2-(5-(2-(benziloxy)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (4 g, 7,55 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió LiOH (0,543 g, 22,66 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h y después se trató con HCl ac. (2 N) hasta que se consiguió un valor de pH = 7. La mezcla se filtró y el filtrado se secó para dar ácido 2-(5-(2-(benziloxy)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (2,6 g, 4,44 mmol, rendimiento del 58,8 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,12 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,34-4,25 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); ES-LCMS m/z 502,2 (M +H).

25 Intermedio 16: 3-Amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida



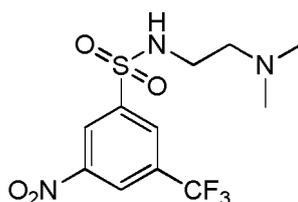
30 Etapa 1: Cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo



35 A una solución de 3-nitro-5-(trifluorometil)anilina (4,6 g, 22,32 mmol) en HCl concentrado (20 ml) y ácido acético (6 ml) agitada en atmósfera de N₂ a -10 °C se le añadió gota a gota nitrito sódico (1,694 g, 24,55 mmol) en H₂O (3 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos mientras se mantenía la temperatura entre -10 °C y -5 °C. Mientras se completaba la diazotización, se puso ácido acético glacial (60 ml) en un vaso de precipitados de 100 ml y se agitó magnéticamente. Se introdujo dióxido de azufre con un tubo burbujeador con un extremo fritado sumergido bajo la superficie del ácido acético hasta que la saturación fue evidente. A la solución se le añadió cloruro de cobre (I) (0,552 g, 5,58 mmol). La introducción de dióxido de azufre se continuó hasta que la suspensión de color amarillo-verde se volvió azul-verde. La mayor parte de los sólidos se disolvieron durante este

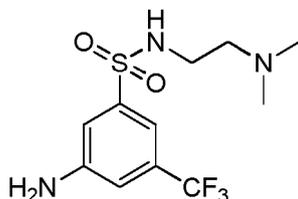
tiempo (15-20 min). Después, la mezcla se puso en un baño de hielo y se enfrió con agitación. Cuando la temperatura alcanzó 10 °C, la mezcla de reacción de diazotización se añadió en porciones durante un periodo de 10 minutos a la solución de dióxido de azufre. Se produjo una espumación considerable después de cada adición y la temperatura aumentó durante la adición, pero no superó los 30 °C. Después de que se hubiera añadido toda la mezcla de sal diazonio, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. Después, la solución se distribuyó entre EtOAc (60 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto de cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzeno-1-sulfonilo (4,42 g, 9,16 mmol, rendimiento del 41,0 %) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se detectó por TLC (EP/EtOAc = 10:1, F_r = 0,5): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Etapa 2: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida



A una solución de cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzeno-1-sulfonilo (2 g, 6,91 mmol) en DCM (15 ml) agitada a 25 °C se le añadió etiletano-1,2-diamina (0,913 g, 10,36 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C en atmósfera de N₂ durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido, y la solución se distribuyó entre DCM (60 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 20:1 a 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida (1,200 g, 3,41 mmol, rendimiento del 49,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,15 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*: 342,1 (M+H).

Etapa 3: 3-Amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida

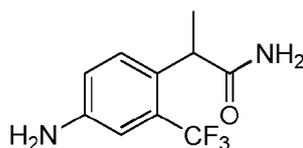


A una solución de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil) benzenosulfonamida (1,2 g, 3,52 mmol) en metanol (20 ml) agitada en atmósfera de N₂ se le añadió Pd/C (10%, 0,374 g, 0,352 mmol) en una porción. Después, la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó tres veces con H₂. La mezcla se agitó a 25 °C a 103,42 kPa (15 psi) de atmósfera de H₂ durante 12 horas. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtro se lavó con DCM (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para dar el producto en bruto de 3-amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida (1 g, 3,08 mmol, rendimiento del 88,0 %) en forma de un aceite de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,00 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,10 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*: 312,1 (M+H).

Intermedio 17: (1-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

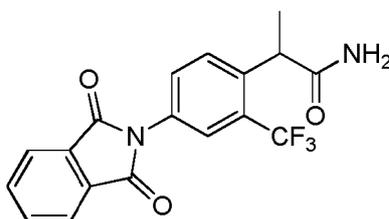


Etapa 1: 2-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)propanamida



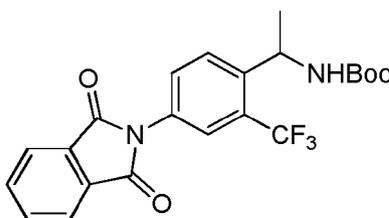
Una mezcla de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (800 mg, 3,74 mmol) en ácido sulfúrico (8 ml, 150 mmol) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua enfriada con hielo (20 ml) y se basificó con una solución en exceso de NaOH al 50 %. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)propanamida (700 mg, 2,86 mmol, rendimiento del 77,0 %). Análisis por TLC (EP/EtOAc = 1:1, F_r = 0,5). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 3,90 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 233,0 (M+H).

Etapa 2: 2-(4-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)propanamida



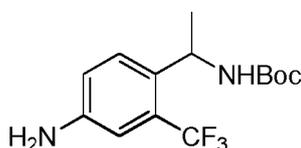
A una mezcla de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)propanamida (700 mg, 3,01 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió isobenzofuran-1,3-diona (670 mg, 4,52 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc = 5:1~2:1). Todas las fracciones que contenían el producto por TLC (EP/EtOAc = 2:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanquecino de 2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)propanamida (900 mg, 2,434 mmol, rendimiento del 81,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03-7,96 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 3H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 363,0 (M+H).

Etapa 3: (1-(4-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo



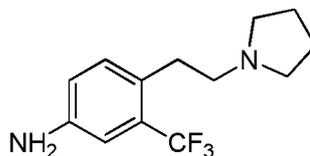
A una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(trifluorometil)-fenil)-propanamida (900 mg, 2,484 mmol) en *terc*-butanol (15 ml) se le añadió en porciones [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno (1602 mg, 3,73 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 30 min. A la mezcla anterior se le añadió piridina (0,603 ml, 7,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h y después se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc = 5:1~2:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/EtOAc = 2:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de (1-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (660 mg, 1,291 mmol, rendimiento del 52,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 2H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 1,40 (s, 12H); ES-LCMS m/z 457,0 (M+Na)

Etapa 4: (1-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

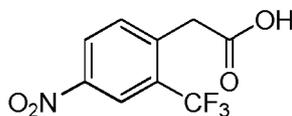


A una mezcla de (1-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (660 mg, 1,519 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidrazina (0,281 ml, 7,60 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después, la mezcla se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (EP/EtOAc = 1:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color blanquecino de (1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-etil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1,052 mmol, rendimiento del 69,2 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 5,00-4,99 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 12H) ES-LCMS m/z 327,1 (M+Na).

Intermedio 18: 4-(2-(Pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)anilina

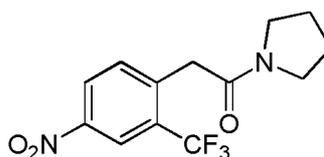


Etapa 1: Ácido 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)acético



A una solución de 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (3 g, 16,20 mmol) en H_2SO_4 (15 ml) agitada a 0 °C en un baño de hielo se le añadió lentamente ácido nitroperoxoso potásico (1,638 g, 16,20 mmol). Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. El análisis por TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,35) mostró que el material de partida había desaparecido, se añadieron 15 g de hielo y la mezcla se calentó a 110 °C durante 15 h. El análisis por TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,25) mostró que el material de partida había desaparecido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se añadieron gota a gota 20 ml de agua enfriada con hielo y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se lavó con agua (10 ml x 3) y se secó al vacío para proporcionar el producto puro ácido 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)acético (3,5 g, 13,35 mmol, rendimiento del 82,0 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H).

Etapa 2: 2-(4-Nitro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona



A una solución de ácido 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)acético (2,5 g, 10,03 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió pirrolidina (1,070 g, 15,05 mmol) en una porción, y después se añadió gota a gota 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfina (13 ml, 10,03 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. Se añadieron 40 ml de agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se evaporaron a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 20:1 a 15:1) para proporcionar el producto puro 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (2,189 g, 5,36 mmol, rendimiento del 53,4 %) en forma de un sólido de color pardo: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H); ES-LCMS: m/z 303,1 (M+H).

Etapa 3: 2-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona



A una solución de 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (2,19 g, 7,25 mmol) en metanol (15 ml) agitada en atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (10 %, 0,077 g, 0,725 mmol) en una porción. Después, la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó tres veces con H_2 . La mezcla se agitó a 103,42 kPa (15 psi) de H_2 a 18 °C durante

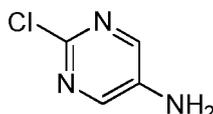
12 horas. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3:1 a 1:1) para proporcionar el producto puro 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (1,44 g, 4,97 mmol, rendimiento del 68,6 %) en forma de un sólido de color amarillo: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 3,80 (s a, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,51 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H); ES-LCMS: m/z 273,1 (M+H).

Etapa 4: 4-(2-(Pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)anilina



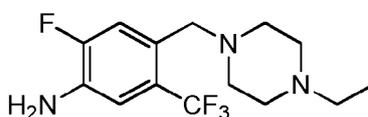
A una solución de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (1,44 g, 5,29 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) se le añadió en porciones $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (3,01 ml, 31,7 mmol). Después, la mezcla se agitó a 18 °C durante 12 horas. Después de que el análisis por LCMS mostrara que el material de partida había desaparecido, la mezcla se enfrió a 0 °C en el baño de hielo. Después, se añadieron gota a gota 2 ml de MeOH para inactivar la mezcla. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un sólido de color amarillo de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)anilina (1,2 g, 4,04 mmol, rendimiento del 76,0 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz, 1H), 3,79 (s a, 2H), 3,36-3,24 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); ES-LCMS: m/z 271,0 (M+BH₃), 259,1 (M+H).

Intermedio 19: 2-Cloropirimidin-5-amina

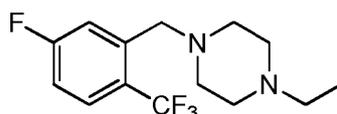


A una solución de 2-cloro-5-nitropirimidina (5 g, 31,3 mmol) y cinc (20,49 g, 313 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió cloruro de amonio (16,77 g, 313 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Después de que el análisis por LCMS mostrara que el material de partida había desaparecido, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 3/1 a 1/1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 1/1, $F_r = 0,5$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 2-cloropirimidin-5-amina (1 g, 7,72 mmol, rendimiento del 24,63 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,04 (s, 2H); ES-LCMS m/z 130,1 (M+H).

Intermedio 20: 4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina

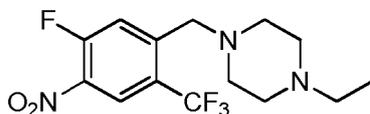


Etapa 1: 1-Etil-4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)encil)piperazina



Una solución de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído (2 g, 10,41 mmol) y 1-etilpiperazina (1,783 g, 15,62 mmol) en DCM (60 ml) se agitó a 20 °C. Después de 2 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,62 g, 31,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante una noche. Después de que el análisis por LCMS mostrara que el material de partida había desaparecido, la mezcla se disolvió en H_2O (30 ml) y se ajustó a pH 8 con NaHCO_3 ac. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 0 a 20:1) para producir un aceite de color amarillo de 1-etil-4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)encil)piperazina (3 g, 8,74 mmol, rendimiento del 84 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 10,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,21 (dt, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24 (s a, 4H), 3,13 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,77 (s a, 4H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z :

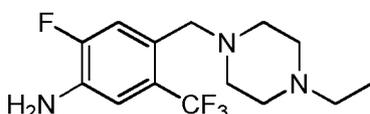
291,1 (M+H).

Etapa 2: 1-Etil-4-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina

5

A una solución de 1-etil-4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (3 g, 10,33 mmol) en ácido sulfúrico (6 ml, 113 mmol) se le añadió ácido nítrico (0,716 g, 11,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de que el análisis por TLC (EP/AE = 10:1) mostrara que el material de partida había desaparecido, la mezcla se ajustó a pH 8 con NaOH ac. y se extrajo con AE (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo de 1-etil-4-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (2,2 g, 6,56 mmol, rendimiento del 63,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 10H), 1,14 - 1,10 (m, 3H); ES-LCMS m/z 336,1 (M+H)

15

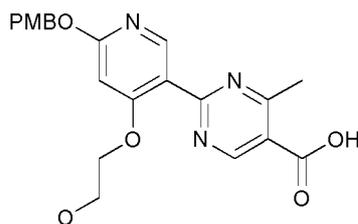
Etapa 3: 4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina

A una solución de 1-etil-4-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (2,2 g, 6,56 mmol) y cinc (4,29 g, 65,6 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió en porciones cloruro de amonio (3,51 g, 65,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h. Después de que el análisis por LCMS mostrara que el material de partida había desaparecido, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil A: agua con solución al 0,05 % de NH₃·H₂O/ Fase móvil B: MeCN/ Caudal: 80 ml/min/ Detección: UV 220 nm / 254 nm/ Columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm, 10 um/ Temperatura de columna: TA/ Descripción del Perfil del Gradiente: 40-70 (B%)) para producir un sólido de color amarillo de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,7 g, 2,265 mmol, rendimiento del 34,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,31 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,74 - 2,15 (m, 10H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 306,1 (M+H).

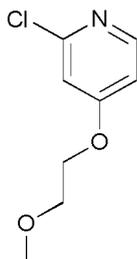
30

Intermedio 21:

Ácido 2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico.



35

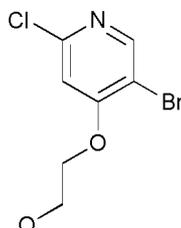
Etapa 1: 2-Cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina.

40

A una mezcla de 2-metoxietanol (5,62 g, 73,8 mmol) en THF (100 ml) enfriada a 0 °C se le añadió en porciones NaH al 60 % (2,95 g, 73,8 mmol) seguido de 2-cloro-4-nitropiridina (9 g, 56,8 mmol). Toda la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc = 8:1~2:1). Todas las fracciones que contenían el producto, según se determinó mediante análisis por

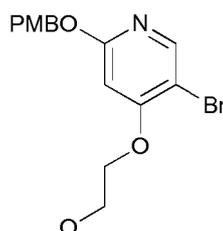
TLC (EP/EtOAc = 5:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (11 g, 55,7 mmol, rendimiento del 98,0 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,87-6,72 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,41 (s, 3H); LCMS (m/z) 188,1 (M+H).

5 Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina.



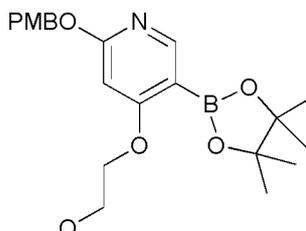
10 A una solución de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (11 g, 58,6 mmol) y H_2SO_4 (100 ml, 1876 mmol) se le añadió NBS (11,48 g, 64,5 mmol). Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua fría (500 ml) y se neutralizó con 2 mol/l de NaOH a pH = 7,5. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 5 %: éter de petróleo al 95 %, columna de 100 g de sílice). Todas las fracciones que contenían el producto, según se determinó mediante análisis por TLC (EtOAc : Éter de petróleo = 15 1:5, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de 5-bromo-2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (6,9 g, 23,30 mmol, rendimiento del 39,7 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,45 (s, 3H); ES-LCMS m/z 266,0, 268,0 (M+H).

20 Etapa 3: 5-Bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridina.



25 A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (4,0 g, 15,01 mmol), 18-corona-6 (0,198 g, 0,750 mmol) y (4-metoxifenil)metanol (2,488 g, 18,01 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió KOH (2,53 g, 45,0 mmol). Toda la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 10 %: Éter de petróleo al 90 %, columna de 50 g de sílice). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EtOAc : Éter de petróleo = 1:5, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir 5-bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridina (5,0 g, 12,22 mmol, rendimiento del 81,0 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H); ES-LCMS m/z : 368,1, 370,1 (M+H).

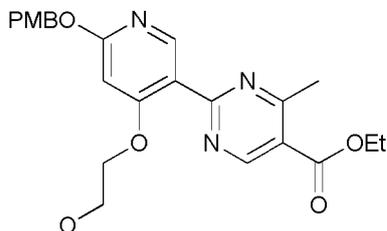
Etapa 4: 2-((4-Metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



35 A una mezcla de 5-bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridina (2 g, 5,43 mmol) en THF (30 ml) se le añadió lentamente BuLi (3,26 ml, 2,5 N, 8,15 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno; la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Después, a la mezcla se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,213 g, 6,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró para dar un residuo, que se extrajo con DCM (30 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 2-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,5 g, 2,71 mmol, rendimiento del 49,9 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,92-6,88 (m, 3H), 5,25-5,22 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,77 (s, 3H),

3,48-3,43 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 3H), 1,35-1,29 (m, 12H); LCMS (m/z): 416,1 (M+H).

Etapla 5: 2-(6-((4-Metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo



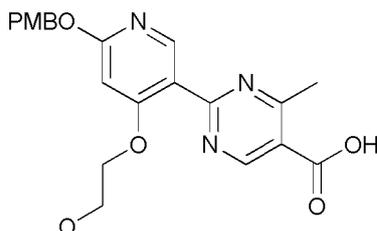
5

Una suspensión de 2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2 g, 4,82 mmol), PdCl₂(dppf) (0,176 g, 0,241 mmol), 2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,159 g, 5,78 mmol), K₂CO₃ (4,82 ml, 9,63 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró para dar el residuo que se extrajo con DCM (40 ml x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 10 %: Éter de petróleo al 90 %, columna de 20 g de sílice). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EtOAc : Éter de petróleo = 1:5, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanco de 2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metil-pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,1 g, 1,941 mmol, rendimiento del 40,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18-9,13 (m, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,56-6,51 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,47-4,36 (m, 3H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,45-1,40 (m, 3H); LCMS (m/z) 454,1 (M+H).

10

15

20 Etapla 6: Ácido 2-(6-((4-Metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico



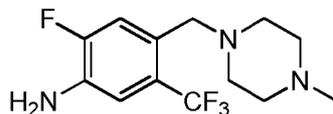
25

Una suspensión de 2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,1 g, 2,426 mmol), hidróxido de litio, H₂O (0,305 g, 7,28 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para dar el residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 10 u; Fase móvil: amoniaco al 0,05 %-ACN; Gradiente: B de 12 a 42 en 30 min; Caudal: 90 ml/min; Longitud de onda: 220/254 nm) y se liofilizó para producir un sólido de color blanco de ácido 2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (800 mg, 1,692 mmol, rendimiento del 69,8 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93-8,86 (m, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,31 (s a, 3H), 2,78-2,74 (m, 3H); LCMS (m/z): 426,1 (M+H).

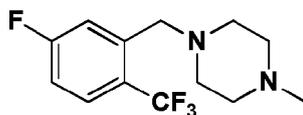
30

35

Intermedio 22: 2-Fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina



Etapla 1: 1-(5-Fluoro-2-(trifluorometil)encil)-4-metilpiperazina



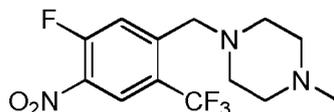
40

Una solución de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído (4 g, 20,82 mmol) y 1-metilpiperazina (3,13 g, 31,2 mmol) en DCM (150 ml) se agitó a 25 °C. Después de 2 horas, se añadió cianoborohidruro sódico (3,93 g, 62,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se lavó con H₂O (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre

45

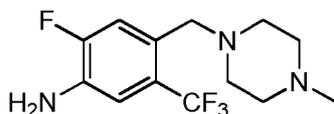
Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (de DCM a DCM/MeOH = 20/1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 20/1, F_r = 0,4), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de 1-(5-fluoro-2-(trifluorometil)encil)-4-metilpiperazina (2,41 g, rendimiento del 37 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,73 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,55 (s a, 8H), 2,32 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 277,2 (M+H).

Etapa 2: 1-(5-Fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)encil)-4-metilpiperazina



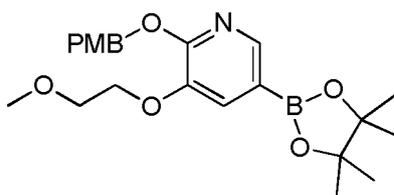
A una solución de 1-(5-fluoro-2-(trifluorometil)encil)-4-metilpiperazina (3 g, 10,86 mmol) en ácido sulfúrico (20 ml) se le añadió gota a gota ácido nítrico (0,728 ml, 16,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se vertió en hielo-agua y se ajustó a pH = 8 con NaOH ac. La mezcla se extrajo con AE (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir un sólido de color pardo de 1-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)encil)-4-metilpiperazina (3,3 g, 9,76 mmol, rendimiento del 90 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,78 (s a, 4H), 2,62 (s a, 4H), 2,48 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 322,1 (M+H).

Etapa 3: 2-Fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina

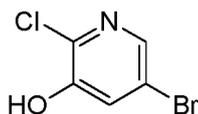


Una solución de 1-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)encil)-4-metilpiperazina (3,3 g, 10,27 mmol) y Pd al 10%/C (0,4 g, 0,376 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h en una atmósfera de H₂. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 50:1 a 20:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color pardo de 2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (1,4 g, 4,09 mmol, rendimiento del 39,8 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,31 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,53 (s a, 8H), 2,32 - 2,29 (m, 3H); ES-LCMS m/z 292,1 (M+H).

Intermedio 23: 2-((4-Metoxibencil)oxi)-3-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

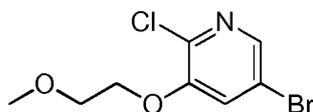


Etapa 1: 5-Bromo-2-cloropiridin-3-ol



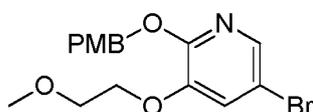
Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (36 g, 162 mmol) en ácido bromhídrico (200 ml, 3683 mmol) se agitó a 100 °C durante 48 h. Después, la mezcla se concentró, se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (600 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc = 1:0~2:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/EtOAc = 2:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 5-bromo-2-cloropiridin-3-ol (21 g, 86 mmol, rendimiento del 52,9 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,96 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 208,0, 210,0 (M+H).

Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-3-(2-metoxietoxi)piridina



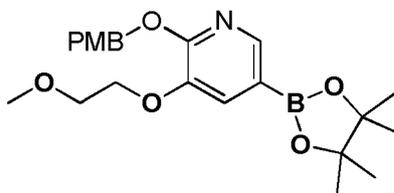
5 Una solución de 5-bromo-2-cloropiridin-3-ol (5 g, 23,99 mmol), 1-bromo-2-metoxi-etano (5,00 g, 36,0 mmol) y K_2CO_3 (6,63 g, 48,0 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (de EP a EP/AE = 5/1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5/1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanco de 5-bromo-2-cloro-3-(2-metoxietoxi)piridina (5 g, 18,39 mmol, rendimiento del 77 %): 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,07 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,47 (d, J = 3,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 265,9, 267,9 (M+H).

Etapa 3: 5-Bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-(2-metoxietoxi)piridina



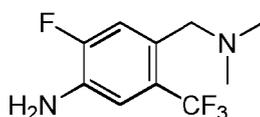
15 A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-(2-metoxietoxi)piridina (5,3 g, 19,89 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH al 60 % (1,193 g, 29,8 mmol) a 0 °C. Después de 0,5 h, se añadió (4-metoxifenil)metanol (3,30 g, 23,86 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se distribuyó entre AE (60 ml) y agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 10:1 a 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 5-bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-(2-metoxietoxi)piridina (4,3 g, 11,09 mmol, rendimiento del 55,8 %): 1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,14 - 4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 - 3,71 (m, 2H), 3,38 (s, 3H); ES-LCMS m/z 368,0, 370,0 (M+H).

Etapa 4: 2-((4-Metoxibencil)oxi)-3-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

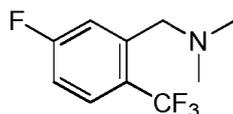


30 Una solución de 5-bromo-2-((4-metoxibencil)oxi)-3-(2-metoxietoxi)piridina (3 g, 8,15 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,276 g, 8,96 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (0,596 g, 0,815 mmol) y acetato potásico (1,599 g, 16,29 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2 . El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 10:1 a 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5/1, F_r = 0,45), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo pálido de 2-((4-metoxibencil)oxi)-3-(2-metoxietoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,6 g, 7,80 mmol, rendimiento del 96 %): 1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,13 - 4,10 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 - 3,70 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 296,2 (M+H-PMB).

Intermedio 24: 4-((Dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina



Etapa 1: 1-(5-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



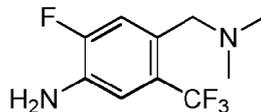
Una mezcla de 2-(bromometil)-4-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (0,5 g, 1,945 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0,190 g, 2,334 mmol), Et₃N (0,597 ml, 4,28 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó durante una noche. Después, la mezcla se concentró para dar un residuo que se extrajo con DCM (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (400 mg, 1,808 mmol, rendimiento del 93 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71-7,75 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 222 (M+H).

10 Etapa 2: 1-(5-Fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



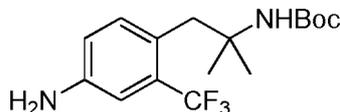
A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (100 mg, 0,452 mmol) en H₂SO₄ (24,10 μl, 0,452 mmol) se le añadió gota a gota ácido nítrico (28,5 mg, 0,452 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y después se vertió en hielo/agua. La mezcla se ajustó a pH = 9 con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (100 mg, 0,376 mmol, rendimiento del 83 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62-7,64 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,52 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 267 (M+H).

20 Etapa 3: 4-((Dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina

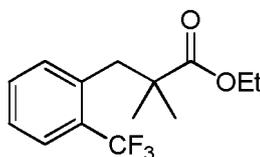


A una mezcla de 1-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (4,6 g, 17,28 mmol) y cinc (11,30 g, 173 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió NH₄Cl (9,24 g, 173 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 15 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el residuo que se distribuyó entre DCM (100 ml) y H₂O (50 ml), se extrajo con DCM (100 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir 3,5 g de producto en bruto. Después de la purificación por HPLC preparativa (Instrumento: DC/Columna: Gemini C18 150 x 25 mm x 10 ul/Fase móvil A: Agua (Agua+HCl al 0,1 %)/Fase móvil B: Acetonitrilo/Gradiente: 43-63B%)/Caudal: 25 ml/min/Tiempo de ejecución: 15 min) para producir un sólido de color blanquecino de diclorhidrato de 4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (560,65 mg, 1,814 mmol, rendimiento del 10,5 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,42 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,88 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 237,1 (M+H).

35 Intermedio 25: (1-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



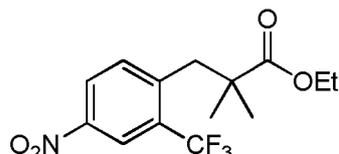
40 Etapa 1: 2,2-Dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



A una mezcla de isobutirato de etilo (37,9 g, 326 mmol) en THF (1 l) enfriada a -30 °C se le añadió gota a gota LDA (188 ml, 377 mmol). La mezcla se agitó a -30 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió una solución de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (60 g, 251 mmol) en THF (150 ml) a -30 °C. Toda la mezcla se agitó a -30 °C

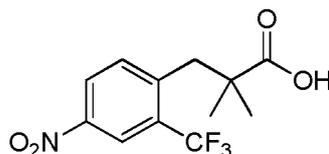
durante 1 hora y después se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl (ac., 200 ml). La mezcla se añadió a H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (800 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/EtOAc = 200:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/EtOAc = 10:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (57,5 g, rendimiento del 83,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (s, 6H).

10 Etapa 2: 2,2-Dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



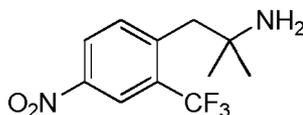
15 A una solución de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (115 g, 419,1 mmol) en H₂SO₄ (500 ml) enfriada a 0 °C se le añadió en porciones KNO₃ (44,4 g, 440,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en hielo-agua (1,5 l) y se extrajo con EtOAc (1 l x 3). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ (1 l x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite de color pardo de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (120 g, 376,1 mmol, rendimiento del 89,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,20 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24-1,17 (m, 6H); ES-LCMS m/z: 320 (M+H).

20 Etapa 3: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoico



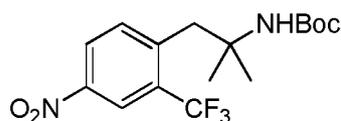
25 A una solución de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (20 g, 62,6 mmol) en THF (60 ml) se le añadió NaOH (39,2 ml, 313 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después, el THF se retiró. El pH de la mezcla se ajustó con HCl concentrado a pH = 1-2. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (Gel de Sílice = 20 g) (de EP/EtOAc = 10:1 a EP/EtOAc = 1:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/EtOAc = 1:1, F_r = 0,3), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de ácido 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (16,04 g, 52,3 mmol, rendimiento del 84 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41-8,26 (m, 1H), 7,70-7,54 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

30 Etapa 4: 2-Metil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propan-2-amina



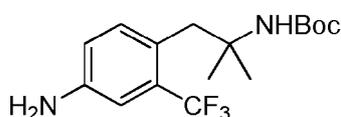
40 Se añadió Et₃N (8,21 ml, 58,9 mmol) a una solución de ácido 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (16,04 g, 55,1 mmol) en tolueno (160 ml). Se añadió fosforazidato de difenilo (16,22 g, 58,9 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora más y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La solución se enfrió y se lavó con agua (3 x 50 ml) y la fase de tolueno se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico al 15 % (36 ml) y ácido acético (36 ml) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Después, la capa acuosa se ajustó con NaOH 2 N a pH = 9 y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo de 2-metil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propan-2-amina (8 g, 27,5 mmol, rendimiento del 49,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 8,03-7,86 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 263,4 (M+H).

50 Etapa 5: (2-Metil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-carbamato de *terc*-butilo



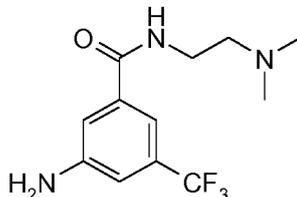
5 A una solución de 2-metil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propan-2-amina (6 g, 22,88 mmol) en THF (60 ml) se le añadieron hidróxido sódico (22,88 ml, 45,8 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,99 g, 27,5 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Después, la solución se distribuyó entre acetato de etilo (20 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar (2-metil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (6,675 g, 16,12 mmol, rendimiento del 70,5 %). TLC (EP/EtOAc = 5:1, F_r = 0,6): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,39-8,25 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,40 (s a, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,25 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 307,3 (M-*t*-Bu+H).

Etapa 6: (1-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

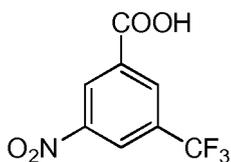


15 A una suspensión de (2-metil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (6,675 g, 18,42 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió paladio sobre carbono (al 10% en agua, 0,196 g, 1,842 mmol). La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de H₂ (103,42 kPa (15 psi)) a 20 °C durante 5 h. Después, la solución se filtró y se concentró para producir un aceite de color amarillo de (1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,5 g, 8,53 mmol, rendimiento del 46,3 %): TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,4); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,18 (s a, 6H).

Intermedio 26: 3-Amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida

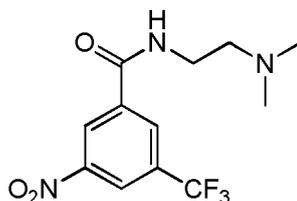


Etapa 1: Ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico



30 A una mezcla de ácido 3-(trifluorometil)benzoico (5 g, 26,3 mmol) en ácido sulfúrico (50 ml, 938 mmol) se le añadió ácido nítrico (3,53 ml, 79 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se añadió gota a gota a agua enfriada con hielo. Después, la mezcla se filtró para dar un sólido de color blanco de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (5 g, 20,20 mmol, rendimiento del 77 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

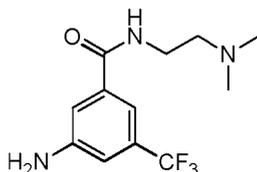
Etapa 2: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida



40 A una mezcla de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (500 mg, 2,127 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron

N^1,N^1 -dimetiletano-1,2-diamina (0,112 ml, 2,339 mmol), HATU (970 mg, 2,55 mmol) y DIEA (0,557 ml, 3,19 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después, se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar N -(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)-benzamida (400 mg, 1,114 mmol, rendimiento del 52,4 %). TLC (DCM/MeOH = 15:1, F_r 0,4): ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 3,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,34-2,29 (m, 6H); ES-LCMS m/z 306,1 (M+H).

Etapa 3: 3-Amino- N -(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida



10

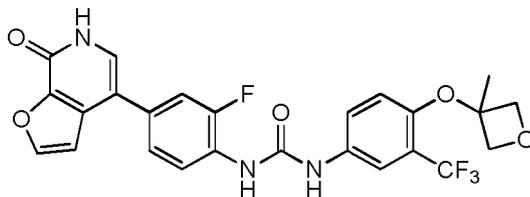
A una mezcla de N -(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (400 mg, 1,310 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió Pd/C (10%, 40 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno. Después, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 3-amino- N -(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (300 mg, 0,926 mmol, rendimiento del 70,7 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,2): ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,28 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,50 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H); ES-LCMS m/z 276,1 (M+H).

15

Preparación de los compuestos de la invención

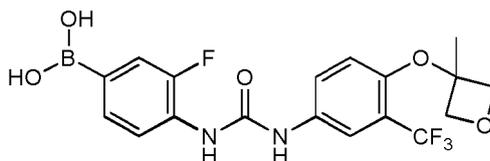
20

Ejemplo 1: 1-(2-Fluoro-4-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



25

Etapa 1: Ácido (3-fluoro-4-(3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)ureido) fenil)borónico

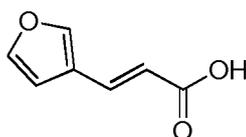


A una mezcla de 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (6 g, 11,76 mmol), NH_4OAc (2,72 g, 35,3 mmol) en acetona (50 ml) y agua (50 ml) se le añadió NaIO_4 (7,54 g, 35,3 mmol). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después, la mezcla se concentró para dar el residuo, que se extrajo con DCM (20 ml x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un sólido de color blanquecino de ácido (3-fluoro-4-(3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)borónico (4,5 g, 9,32 mmol, rendimiento del 79 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12-8,08 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57-7,44 (a, 3H), 6,65-6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93-4,91 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,66-4,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H); ES-LCMS m/z 429,1 (M+H).

35

Etapa 2: Ácido (E)-3-(furan-3-il)acrílico

40



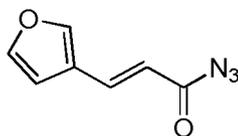
A una suspensión de furan-3-carbaldehído (2,3 g, 23,94 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió ácido malónico (2,74 g, 26,3 mmol). Se añadió piperidina (0,204 g, 2,394 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después, la mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se vertió en agua (10 ml) y se acidificó con HCl 6 M. La

45

solución resultante se diluyó con AE. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El ácido (E)-3-(furan-3-il)acrílico resultante (2,49 g, 18,03 mmol, rendimiento del 75 %). TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,20-6,16 (d, J = 15,6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 139,0 (M+H).

5

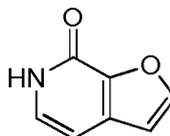
Etapa 3: (E)-3-(Furan-3-il)acriloil azida



- 10 A una solución de ácido (E)-3-(furan-3-il)acrílico (2,49 g, 18,03 mmol) en THF (10 ml) se le añadió Et_3N (2,189 g, 21,63 mmol). Se añadió DPPA (5,46 g, 19,83 mmol) y la mezcla se mantuvo a 25 °C durante 4 h. Después, la solución se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se lavó con MeOH y se filtró para dar un sólido de color amarillo claro de (E)-3-(furan-3-il)acriloil azida (3,46 g, 21,21 mmol, rendimiento del 118 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,16 (s, 3H); ^1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 7,69 (s, 1H), 7,65-7,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,15-6,11 (d, J = 16 Hz, 1H).

15

Etapa 4: Furo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

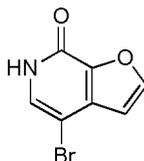


20

- A una solución de (E)-3-(furan-3-il)acriloil azida (3,46 g, 21,21 mmol) en 1,2-diclorobenceno (31,2 g, 212 mmol) se le añadió I_2 (0,022 g, 0,085 mmol). La mezcla se mantuvo a 180 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 1:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de furo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (765 mg, 5,66 mmol, rendimiento del 26,7 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96-7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20-7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,84-6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70-6,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 241 (M+H).

25

30 Etapa 5: 4-bromofuro[2,3-c]piridin-7(6H)-ona

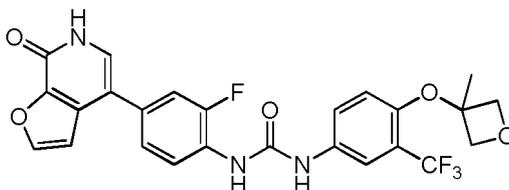


30

- A una solución de furo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (20 mg, 0,148 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió Br_2 (7,63 μl , 0,148 mmol). La mezcla se mantuvo a 25 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La 4-bromofuro[2,3-c]piridin-7(6H)-ona resultante (16 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 50,5 %). TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6): ES-LCMS m/z 214,9-215,9 (M+H).

35

40 Etapa 6: 1-(2-Fluoro-4-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



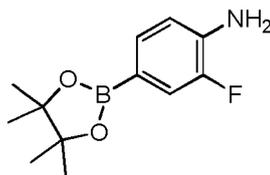
- 45 Una suspensión de ácido (3-fluoro-4-(3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil) ureido)fenil)borónico (100 mg, 0,234 mmol) en 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (0,600 ml) se añadió a una solución de 4-bromofuro[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (50 mg, 0,234 mmol) en 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (0,600 ml). Se añadieron $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$

(17,09 mg, 0,023 mmol) y Cs_2CO_3 (190 mg, 0,584 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 30 min en el microondas. Después, la mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo de 1-(2-fluoro-4-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil) fenil)urea (16,89 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 13,97 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22-8,20 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,63-6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,90-4,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,64-4,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 518,1 (M+H).

- 10 Ejemplo 2: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-1-5-trifluorometil)henlurea

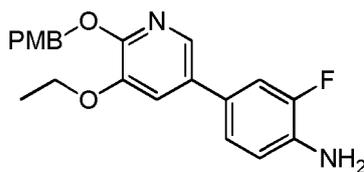


- 15 Etapa 1: 2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



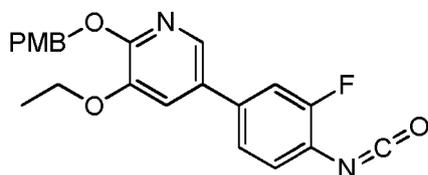
- 20 A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (40 g, 211 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (64,1 g, 253 mmol) y KOAc (41,3 g, 421 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (7,70 g, 10,53 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución se concentró al vacío para dar 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (44 g, 158 mmol, rendimiento del 74,9 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 1,30 (s, J = 3,6 Hz, 12H); ES-LCMS m/z 238,1 (M+H).

- 25 Etapa 2: 4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroanilina



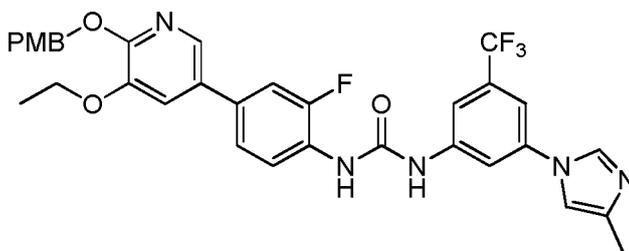
- 30 A una mezcla de 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (5 g, 14,78 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10,0 ml) se le añadieron 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (5 g, 14,78 mmol), Cs_2CO_3 (9,63 g, 29,6 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,082 g, 1,478 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de N_2 a 110 °C durante 16 h. Después, el residuo de reacción se filtró y el filtrado se concentró, que se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 8/1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 8/1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanco de 4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroanilina (4 g, 9,77 mmol, rendimiento del 66,1 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 369,1 (M +H).

- 40 Etapa 3: 3-Etoxi-5-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



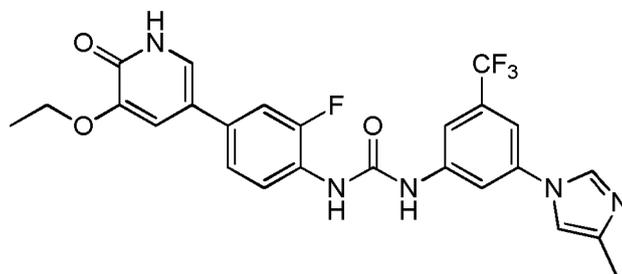
Una suspensión de 4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroanilina (197 mg, 0,535 mmol) en THF (10 ml) se añadió a una solución de trifosgeno (71,4 mg, 0,241 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se mantuvo a 60 °C durante 5 min. Después, la mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró. La 3-etoxi-5-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina resultante (200 mg, 0,507 mmol, rendimiento del 95 %). TLC (EP/AE = 5/1, $F_r = 0,5$): ES-LCMS m/z 307,1 (M-87H).

Etapa 4: 1-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



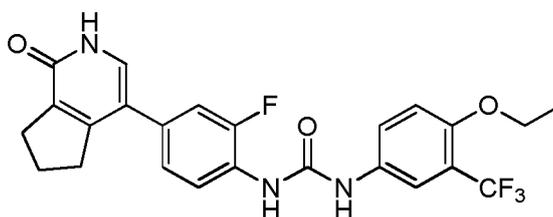
Una suspensión de 3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (129 mg, 0,535 mmol) en THF (10 ml) se añadió a una solución de 3-etoxi-5-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (212 mg, 0,535 mmol) en THF (10 ml). Se añadieron Et_3N (0,186 ml, 1,337 mmol) y DMAP (6,53 mg, 0,053 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1, $F_r = 0,4$) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (80 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 23,53 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 6H), 6,90-6,88 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,42-1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 636,0 (M+H).

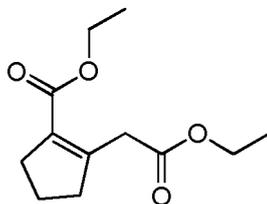
Etapa 5: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



Una suspensión de 1-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (80 mg, 0,126 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió a una solución de Pd/C (26,8 mg, 0,252 mmol) (10%) en MeOH (10 ml). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H_2 a 26 °C durante 10 h. Después, la solución se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones básicas) para producir un sólido de color blanco de 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (14,40 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 22,20 %). TLC (DCM/MeOH = 10/1, $F_r = 0,4$): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36-7,35 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,13-4,11 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,48-1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 516,1 (M+H).

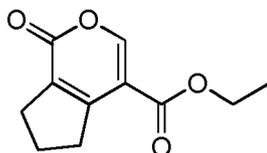
Ejemplo de REFERENCIA 3: 1-(4-Etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(1-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil)urea



Etapa 1: 2-(2-Etoxi-2-oxoetil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo

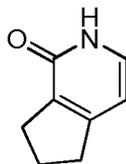
5 Una mezcla de 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (89 g, 256 mmol) y 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (40 g, 256 mmol) en tolueno (300 ml) se agitó a 120 °C durante 34 h. Después, el disolvente se retiró y el residuo se extrajo con AE (2 x 200 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró, el residuo se purificó con una columna (EP:AE = 20:1) para proporcionar

10 2-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (15 g, rendimiento del 23 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,13 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,28 (m, 8H); ES-LCMS *m/z* 227,1 (M+H).

Etapa 2: 1-Oxo-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[c]piran-4-carboxilato de etilo

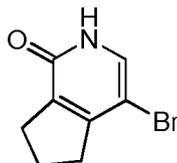
15 Una mezcla de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo (7,5 g, 33,1 mmol), 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,95 g, 33,1 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 120 °C durante 2 h, el disolvente se retiró y el residuo se purificó con una columna (EP:AE = 5:1) para proporcionar 1-oxo-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[c]piran-4-carboxilato en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, rendimiento del 10,61 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ

20 4,18 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,21 (m, 5H); ES-LCMS *m/z* 209,1 (M+H).

Etapa 3: 2,5,6,7-Tetrahidro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona

25 Una mezcla de 1-oxo-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[c]piran-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,961 mmol) y amoniaco (0,208 ml, 9,61 mmol) en EtOH (1 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona (23 mg, rendimiento del 16,67 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,9-2,72 (m, 4H), 2,06 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 136,1 (M+H).

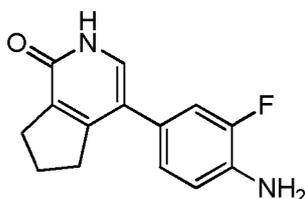
30

Etapa 4: 4-Bromo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona

35 Una mezcla de 2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona (34 mg, 0,252 mmol) y bromo (0,016 ml, 0,302 mmol) en AcOH (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Apareció un sólido de color pardo y el disolvente se retiró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 40:1) para proporcionar 4-bromo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona en forma de un sólido de color pardo (50 mg, rendimiento del 91 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,48 (s, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,15 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 215,9 (M+2H).

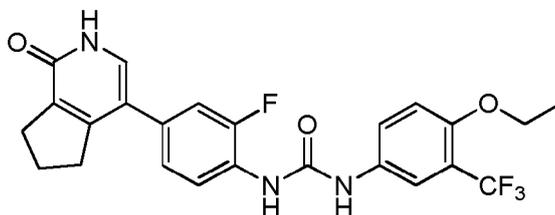
40

Etapa 5: 4-(4-Amino-3-fluorofenil)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona



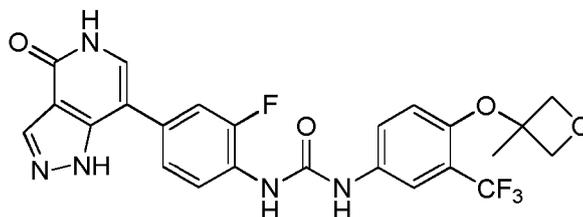
Una mezcla de 4-bromo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona (20 mg, 0,093 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (22,15 mg, 0,093 mmol), PdCl₂(dppf) (6,84 mg, 9,34 μmol), K₂CO₃ (25,8 mg, 0,187 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a 90 °C durante 30 min en el microondas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 4-(4-amino-3-fluorofenil)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona (11 mg, rendimiento del 48,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,27-7,25 (m, 1H), 7,0-6,42 (m, 3H), 2,96-2,78 (m, 4H), 2,08 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 245,1 (M+H).

Etapas 6: 1-(4-Etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(1-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil)urea

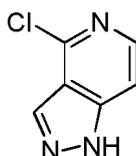


Una mezcla de 4-etoxi-3-(trifluorometil)anilina (9,23 mg, 0,045 mmol) y trifosgeno (6,01 mg, 0,020 mmol) en THF (3 ml) se agitó a 60 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado, el disolvente se concentró para proporcionar 1-etoxi-4-isocianato-2-(trifluorometil)benzene (10,1 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 92 %). Una mezcla de 1-etoxi-4-isocianato-2-(trifluorometil)benzene (10 mg, 0,043 mmol), 4-(4-amino-3-fluorofenil)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[c]piridin-1-ona (10,57 mg, 0,043 mmol), Et₃N (6,03 μl, 0,043 mmol) en THF (4 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(1-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[c]piridin-4-il)fenil)urea (5 mg, rendimiento del 24,31 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (t, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 476,1 (M+H).

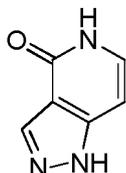
Ejemplo 4: 1-(2-Fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Etapas 1: 4-Cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



Una mezcla de 2,4-dicloronicotinaldehído (800 mg, 4,55 mmol) y hidrazina (364 mg, 9,09 mmol) en DME (10 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1, 800 ml) para proporcionar 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (400 mg, 2,474 mmol, rendimiento del 54,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,85 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 154,0 (M+H).

Etapa 2: 1H-Pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona

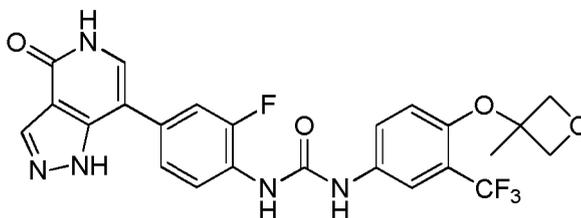
5 Una mezcla de 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (400 mg, 2,60 mmol), AcOH (29,8 ml, 521 mmol) y agua (0,1 ml) se agitó a 100 °C durante 8 h, El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado, el disolvente se concentró para proporcionar 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ol (300 mg, 2,027 mmol, rendimiento del 78 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,87 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

10 Etapa 3: 7-Bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona



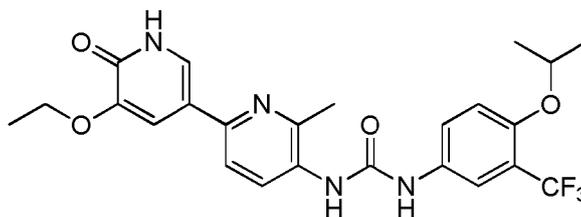
15 Una mezcla de 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona (80 mg, 0,592 mmol), Br₂ (0,031 ml, 0,592 mmol) en AcOH (5 ml) se agitó a 30 °C durante 8 h, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona (65 mg, 0,301 mmol, rendimiento del 50,8 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,2-12,9 (m, 1H), 10,4-10,0 (m, 1H), 7,7-7,3 (m, 1H), 6,57-6,42 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 214,0, 216,0 (M+H).

20 Etapa 4: 1-(2-Fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

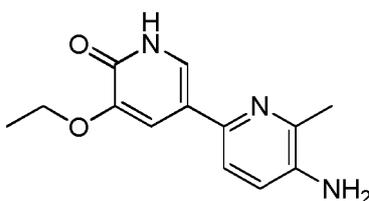


25 Una mezcla de 7-bromo-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona (20 mg, 0,093 mmol), 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (40,0 mg, 0,093 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (7,63 mg, 9,34 μmol), K₂CO₃ (25,8 mg, 0,187 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a 120 °C en el microondas durante 130 min, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1, *F_r* = 0,35) y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (1,33 mg, 2,480 μmol, rendimiento del 2,65 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD+DMSO-*d*₆) δ 8,49-8,21 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 1,72 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 518,1 (M+H).

35 Ejemplo 5: 1-(5'-Etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea

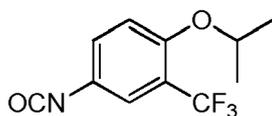


40 Etapa 1: 5-Amino-5'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona



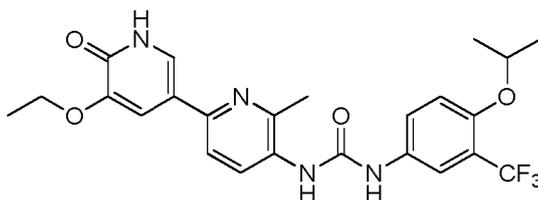
Una mezcla de 6'-(benciloxi)-5'-etoxi-6-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina (150 mg, 0,411 mmol) y Pd/C (2,184 mg, 0,021 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C en una atmósfera de H₂. Después, la mezcla se concentró para dar el residuo que se extrajo con DCM (20 ml x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (AE: EP = 1:1) para producir 5-amino-5'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1H)-ona (80 mg, 0,245 mmol, rendimiento del 59,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,46 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,07-7,05 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H); 2,38 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,00 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 246 (M+H).

Etapa 2: 4-Isocianato-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno



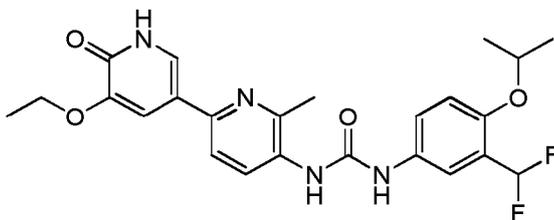
A una mezcla de clorhidrato de 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina (70 mg, 0,274 mmol) en THF (10 ml) se le añadió Et₃N (0,038 ml, 0,274 mmol). Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min, la mezcla se concentró para dar 4-isocianato-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (60 mg, 0,224 mmol, rendimiento del 82 %): ES-LCMS m/z 278 (M+33).

Etapa 3: 1-(5'-Etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea

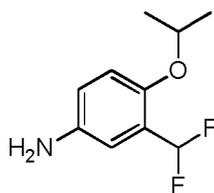


A una mezcla de 5-amino-5'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1H)-ona (60 mg, 0,245 mmol) y 4-isocianato-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (60,0 mg, 0,245 mmol) en THF (10 ml) se le añadió Et₃N (0,102 ml, 0,734 mmol). Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min, la mezcla se concentró y después se purificó por HPLC preparativa para producir un sólido de color amarillo claro de clorhidrato de 1-(5'-etoxi-6'-hidroxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea (54,09 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 41,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79-7,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 5,80 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20-7,17 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 6,20 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 7,00 Hz, 2H), 2,77-2,75 (d, J = 8,00 Hz, 3H), 1,51 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 1,36-1,34 (d, J = 6,00 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 491 (M+H).

Ejemplo 6: 1-(3-(Difluorometil)-4-isopropoxifenil)-3-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)urea

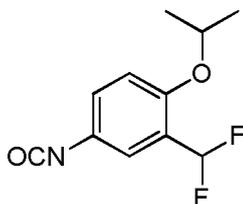


Etapa 1: 3-(Difluorometil)-4-isopropoxianilina



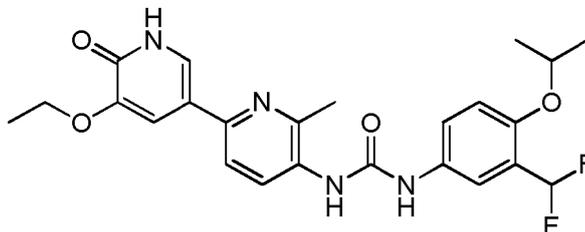
Una mezcla de 2-(difluorometil)-1-isopropoxi-4-nitrobenzoceno (200 mg, 0,865 mmol), NH₄Cl (463 mg, 8,65 mmol) y cinc (566 mg, 8,65 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3-(difluorometil)-4-isopropoxianilina (150 mg, 0,482 mmol, rendimiento del 55,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,90-6,80 (m, 3H), 6,85 (t, *J* = 56,00 Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 1,26-1,25 (d, *J* = 6,00 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 202 (M+H).

Etapa 2: 2-(Difluorometil)-4-isocianato-1-isopropoxibenceno



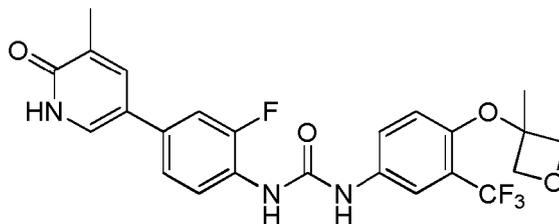
A una mezcla de 3-(difluorometil)-4-isopropoxianilina (200 mg, 0,994 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (118 mg, 0,398 mmol). Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min, la mezcla se concentró para dar 4-cianato-2-(difluorometil)-1-isopropoxibenceno (210 mg, 0,620 mmol, rendimiento del 62,4 %); ES-LCMS *m/z* 260 (M+33).

Etapa 3: 1-(3-(Difluorometil)-4-isopropoxifenil)-3-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)urea

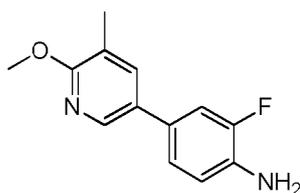


A una mezcla de 5-amino-5'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona (100 mg, 0,408 mmol), y 4-cianato-2-(difluorometil)-1-isopropoxibenceno (93 mg, 0,408 mmol) en THF (10 ml) se le añadió Et₃N (0,114 ml, 0,815 mmol). Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min, se concentró y después se purificó por HPLC preparativa para producir un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(3-(difluorometil)-4-isopropoxifenil)-3-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)urea (16,72 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 7,80 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71-8,69 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,85-7,82 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,40, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 52,0 Hz, 1H), 4,66-4,60 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,00 Hz, 3H), 1,33-1,31 (d, *J* = 6,00 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 473 (M+H).

Ejemplo 7: 1-(2-fluoro-4-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

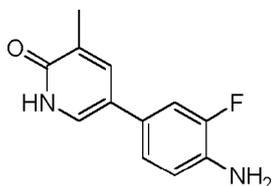


Etapa 1: 2-Fluoro-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)anilina



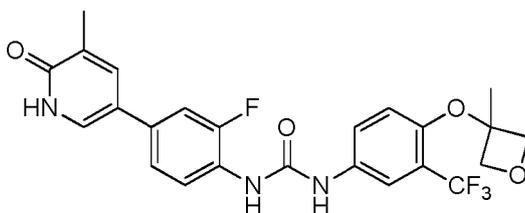
5 A una mezcla de ácido (6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)borónico (300 mg, 1,797 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (341 mg, 1,797 mmol) en agua (3 ml) y 1,4-dioxano (9 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (1171 mg, 3,59 mmol) y PdCl₂(dppf) (65,7 mg, 0,090 mmol). Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se disolvió en AE y agua, y se extrajo con AE para dar la capa orgánica. La capa orgánica se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-fluoro-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)anilina (320 mg, 1,378 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 2,0 Hz y 12 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,0 Hz y 12 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 9,2 Hz y 8,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), ES-LCMS *m/z* 233,1 (M+H).

Etapa 2: 5-(4-amino-3-fluorofenil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona



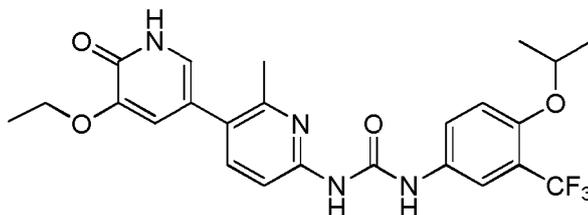
15 Una solución de 2-fluoro-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)anilina (170 mg, 0,732 mmol) en HBr/H₂O (10 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo y el residuo se disolvió en AE. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar 5-(4-amino-3-fluorofenil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (120 mg, 0,550 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 6 Hz 1H), 7,71 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), ES-LCMS *m/z* 219,1 (M+H).

25 Etapa 3: 1-(2-fluoro-4-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

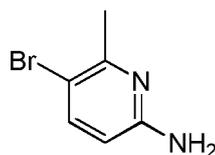


30 A una solución de 4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (50 mg, 0,202 mmol) en THF (10 ml) agitada en atmósfera de N₂ a ta se le añadió trifosgeno (24,01 mg, 0,081 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 40 min. A la mezcla se le añadieron 5-(4-amino-3-fluorofenil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona (44,1 mg, 0,202 mmol) y Et₃N (0,085 ml, 0,607 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y después se purificó por HPLC para dar 1-(2-fluoro-4-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (26 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 25,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6 Hz y 8 Hz, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8 Hz, 1H), ES-LCMS *m/z* 492,1 (M+H).

Ejemplo 8: 1-(5'-Etoxi-2-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea

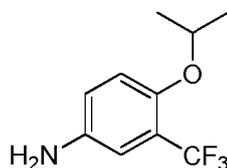


40 Etapa 1: 5-Bromo-6-metilpiridin-2-amina



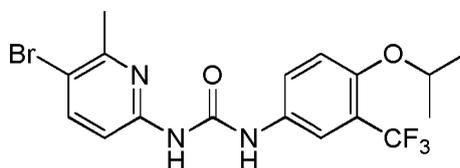
5 Una solución de 6-metilpiridin-2-amina (5 g, 46,2 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 0 °C. A la solución se le añadió lentamente NBS (8,23 g, 46,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice para dar 5-bromo-6-metilpiridin-2-amina (3 g, 16,04 mmol, rendimiento del 34,7 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), ES-LCMS m/z 188,9 (M+H).

Etapa 2: 4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina



15 Una suspensión de 1-isopropoxi-4-nitro-2-(trifluorometil)benzoceno (2 g, 8,03 mmol) y Pd/C (0,2 g, 1,879 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina (1,8 g, 7,06 mmol, rendimiento del 88 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (m, 2H), 6,90 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 220,0 (M+H).

Etapa 3: 1-(5-Bromo-6-metilpiridin-2-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea



25 Una solución de 5-bromo-6-metilpiridin-2-amina (1 g, 5,35 mmol) y trifosgeno (0,714 g, 2,406 mmol) en THF (20 ml) se agitó en una atmósfera de N₂ a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadieron Et₃N (2,236 ml, 16,04 mmol) y 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)anilina (1,172 g, 5,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Después, la solución se enfrió a ta y se filtró a través de un lecho de Celite® para dar 11-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea (500 mg, 1,157 mmol, rendimiento del 21,64 %); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 9,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,30 (s, 6H). ES-LCMS m/z 432,0 (M+H).

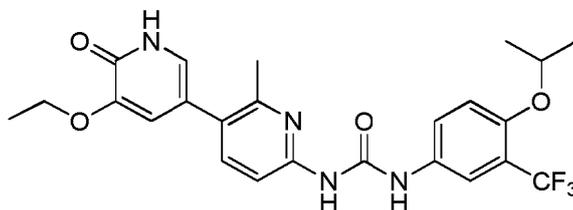
Etapa 4: 1-(5'-Etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea



35 Una solución de Cs₂CO₃ (0,846 g, 2,60 mmol), PdCl₂(dppf) (0,095 g, 0,130 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1 g, 2,60 mmol) y 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea (1,130 g, 2,60 mmol) en dioxano/agua (20 ml) se agitó en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Después, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3:1) para dar 1-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea (400 mg, 0,652 mmol, rendimiento del 25,1 %); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,14 (d, J = 2 Hz, 3H),

1,44 (s, 3H), 1,20 (s, 6H). ES-LCMS m/z 611,1 (M+H).

Etapas 5: 1-(5'-Etoxi-2-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea

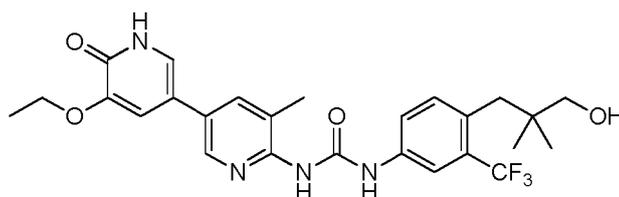


5

Una solución de 1-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-2-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea (400 mg, 0,655 mmol) en TFA:DCM (20 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para dar 1-(5'-etoxi-2-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil) fenil)urea (34,63 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 10,78 %), ¹H RMN (400 MHz, CD₃OH) δ 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), ES-LCMS m/z 491,2 (M+H).

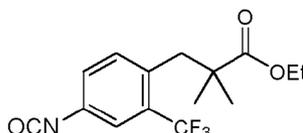
15

Ejemplo 9: 1-(5'-Etoxi-5-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



20

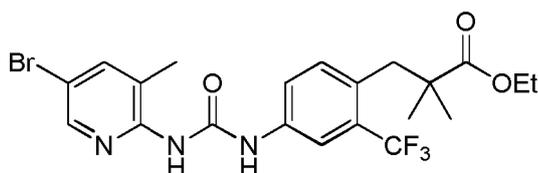
Etapas 1: 3-(4-Isocianato-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



A una solución de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (300 mg, 1,037 mmol) en THF (30 ml) se le añadió en porciones trifosgeno (108 mg, 0,363 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C a reflujo durante 30 min. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La solución de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar 3-(4-isocianato-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (250 mg, 0,725 mmol, rendimiento del 69,9 %): ES-LCMS m/z 348,1 (M+MeOH).

30

Etapas 2: 3-(4-(3-(5-Bromo-3-metilpiridin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

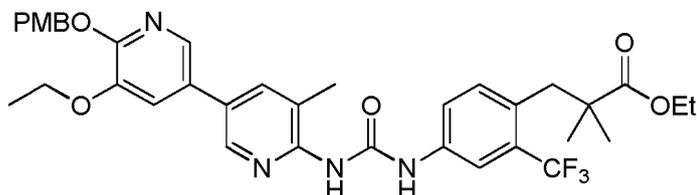


A una solución de 2-((3-(4-isocianato-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoil)oxi)etan-1-ilio (250 mg, 0,795 mmol), y 5-bromo-3-metilpiridin-2-amina (149 mg, 0,795 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron DMAP (194 mg, 1,591 mmol) y Et₃N (0,222 ml, 1,591 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de que el análisis por LCMS mostrara que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se extrajo con AE (40 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 1/1, F_r = 0,4) para dar el producto puro 3-(4-(3-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (200 mg, 0,262 mmol, rendimiento del 32,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz,

40

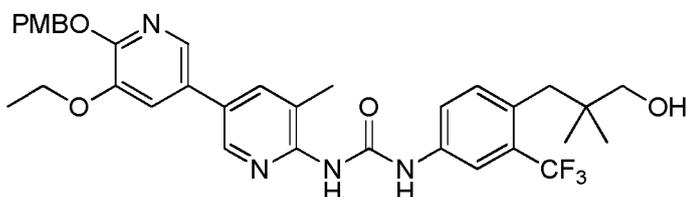
1H), 7,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 502,1 (M+H).

5 Etapa 3: 3-(4-(3-(5'-Etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



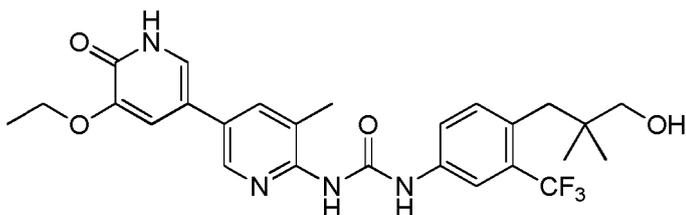
10 El recipiente de reacción con una solución de 2-((3-(4-(3-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoil)oxi)etan-1-ilio (100 mg, 0,199 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (77 mg, 0,199 mmol), PdCl₂(dppf) (14,60 mg, 0,020 mmol) y Cs₂CO₃ (195 mg, 0,598 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 110 °C durante 20 min. Después de que el análisis por LCMS mostrara el producto correcto, la solución de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con DCM (40 ml) y se lavó con H₂O (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1, $F_r = 0,45$) para proporcionar el producto puro 2-((3-(4-(3-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoil)oxi)etan-1-ilio (50 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 33,6 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,06-4,21 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,08-1,31 (m, 9H); ES-LCMS m/z 681,2 (M+H).

15 Etapa 4: 1-(5'-Etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



25 A una solución de 3-(4-(3-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (50 mg, 0,073 mmol) en THF (10 ml) se le añadió en porciones LAH (8,36 mg, 0,220 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de que el análisis por LCMS mostrara que el material de partida había desaparecido, la solución de reacción se inactivó con agua (2 ml), NaOH (6 ml) y agua (2 ml). Después, la mezcla se extrajo con DCM (30 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 40/1, $F_r = 0,54$) para proporcionar el producto puro 1-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (40 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 63,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,91 (s a, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,82-3,76 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,86 (s, 6H); ES-LCMS m/z 639,2 (M+H).

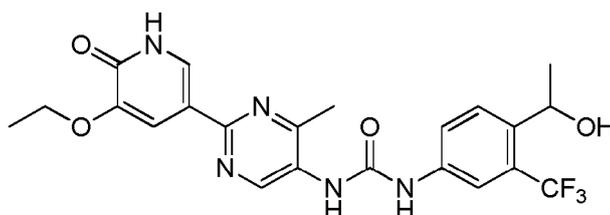
40 Etapa 5: 1-(5'-Etoxi-5-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



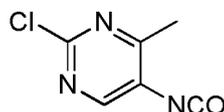
45 Una solución de 1-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-5-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (20 mg, 0,031 mmol) en HCl en MeOH (8 ml, 32,0 mmol) se agitó a 20 °C durante 30 min. Después de que el análisis por LCMS mostrara que el material de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DB /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase

móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 40-60(B%) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(5'-etoxi-5-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (7,36 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 44,1 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,18-4,136 (m, 2H), 3,32 (s a, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,86 (s, 6H); ES-LCMS m/z 519,1 (M+H).

Ejemplo 10: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

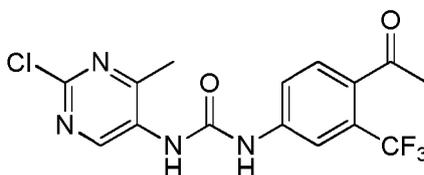


Etapa 1: 2-Cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina



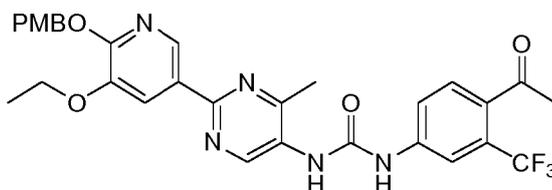
A una solución de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (300 mg, 2,090 mmol) en THF (20 ml) se le añadió trifosgeno (620 mg, 2,090 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 min. El análisis por LCMS mostró que material de partida había desaparecido: ES-LCMS m/z 202,1 (M+MeOH).

Etapa 2: 1-(4-Acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea



A una solución de 1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)etanona (419 mg, 2,064 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron DMAP (126 mg, 1,032 mmol), Et_3N (0,863 ml, 6,19 mmol) y una solución de 2-cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina (350 mg, 2,064 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C a reflujo durante 1 h. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La solución de reacción se extrajo con DCM (60 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 2/1 a 1/2) para dar el producto puro 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea (300 mg, 0,757 mmol, rendimiento del 36,7 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); ES-LCMS m/z 373,0 (M+H).

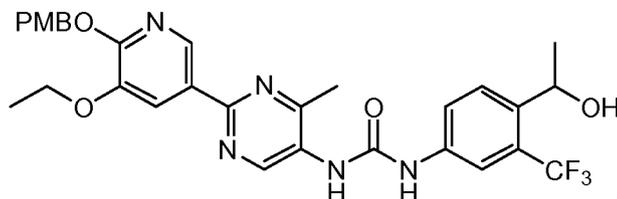
Etapa 3: 1-(4-Acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



Una solución de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea (200 mg, 0,537 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (207 mg, 0,537 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (39,3 mg, 0,054 mmol) y Cs_2CO_3 (524 mg, 1,610 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a 110 °C en el microondas durante 20 min. Después, el análisis por LCMS mostró la masa correcta. La solución de reacción se evaporó a sequedad y se extrajo con DCM (40 ml) y se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml). El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1, $F_r = 0,52$) para dar el producto 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (250 mg, 0,243 mmol, rendimiento del 45,4 %):

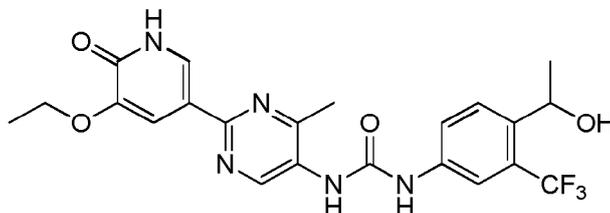
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 476,1 (M-PMB+H), 596,1 (M+H).

5 Etap 4: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



10 A una solución de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (140 mg, 0,235 mmol) en THF (5 ml) se le añadió en porciones NaBH₄ (44,5 mg, 1,175 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. Se añadió gota a gota agua (10 ml) para inactivar la solución de reacción. La mezcla se extrajo con AE (30 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por
 15 TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1, *F_r* = 0,56) para dar el producto 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (100 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 42,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,47 - 1,42 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 598,1 (M+H).

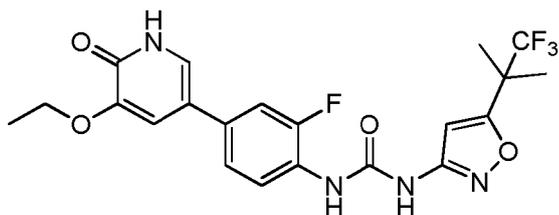
Etap 5: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



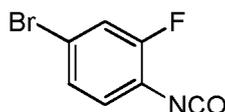
25 A una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (80 mg, 0,134 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió en porciones Pd al 10 %/C (14,25 mg, 0,134 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a ta durante 1 h. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad.
 30 Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson 215/Columna: Gemini C18 10u 150 x 25 mm/Fase móvil A: Agua ((NH₄)HCO₃ 0,01 mol/l)/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 28-58(B%)) para dar producto puro 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (8,61 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 13,35 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 478,1 (M+H).

Ejemplo 11: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

40

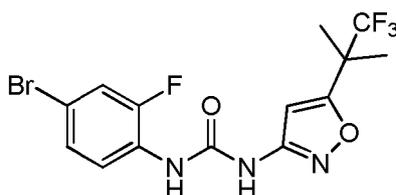


Etap 1: 4-Bromo-2-fluoro-1-isocianatobenceno



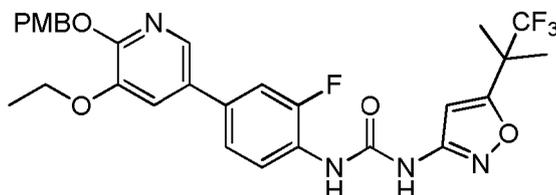
Una mezcla de 4-bromo-2-fluoroanilina (720 mg, 3,79 mmol) en THF (30 ml) se le añadió trifosgeno (450 mg, 1,516 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para producir un aceite de color amarillo claro de 4-bromo-2-fluoro-1-isocianatobenceno (750 mg, 3,47 mmol, rendimiento del 92 %); ES-LCMS *m/z* 249,9 (M+MeOH+H).

Etapas 2: 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



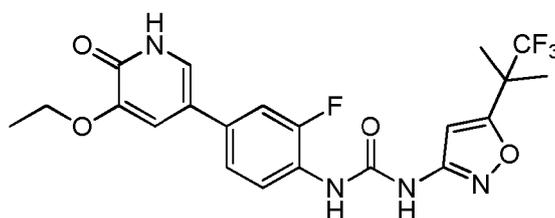
A una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-isocianatobenceno (751 mg, 3,48 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (450 mg, 2,318 mmol) y Et₃N (0,645 ml, 4,64 mmol). Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (220 mg, 0,536 mmol, rendimiento del 23,14 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,4, 10,8 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 1,58 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 412,0, 410,0 (M+H).

Etapas 3: 1-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



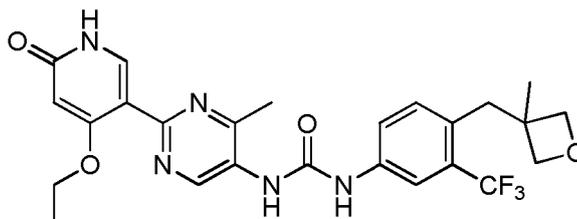
A una mezcla de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (250 mg, 0,649 mmol), y 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (220 mg, 0,536 mmol) en agua (1 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (423 mg, 1,298 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (53,0 mg, 0,065 mmol) en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se agitó y se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y se extrajo con AE. El extracto orgánico combinado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 2:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (150 mg, 0,161 mmol, rendimiento del 24,74 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8,22 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 5H), 6,95-6,81 (m, 3H), 5,38-5,35 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,62-1,37 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 589,0 (M+H).

Etapas 4: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

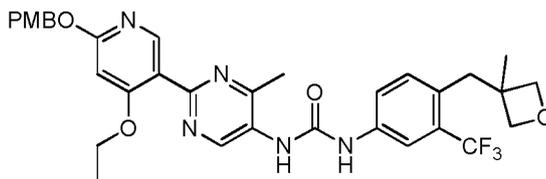


Una mezcla de 1-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (150 mg, 0,255 mmol) y TFA (10 % en DCM, 100 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (84,37 mg, 0,177 mmol, rendimiento del 87 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 2,0, 12,4 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 469,1 (M+H).

10 Ejemplo 12: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

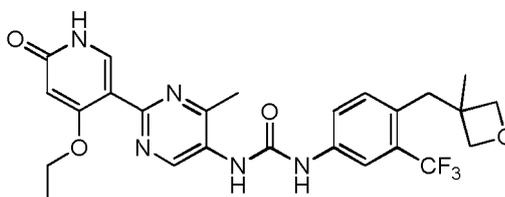


15 Etapa 1: 1-(2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



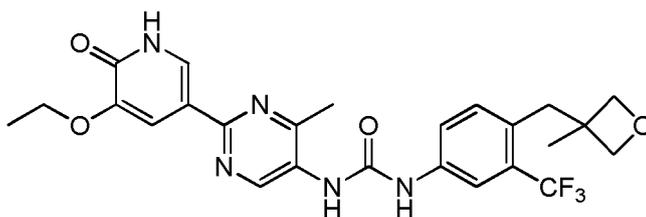
20 A una mezcla de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió Et₃N (0,106 ml, 0,759 mmol) y se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, a la mezcla se le añadió DPPA (209 mg, 0,759 mmol) y se agitó durante 15 min. A la mezcla se le añadió 4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (124 mg, 0,506 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, *F_r* = 0,45) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (80 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 21,08 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 5,99-5,96 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 1,37-1,35 (m, 3H), 1,18 (s, 3H); ES-LCMS (*m/z*): 638,2 (M+H).

30 Etapa 2: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



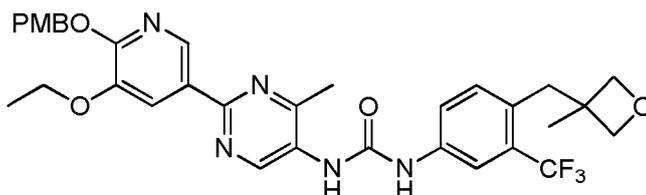
35 Una mezcla de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (80 mg, 0,125 mmol) y TFA (10 % en DCM, 30 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson GX 281; Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 μm; Fase móvil A: Agua (solución de amoníaco al 0,05 %); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: 36-66(B%); Caudal: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 10 min) para dar un sólido de color blanco de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (4,58 mg, 8,85 μmol, rendimiento del 7,05 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,15 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,68 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,44-1,29 (m, 6H); ES-LCMS *m/z*: 518,1 (M+H).

45 Ejemplo 13: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Etapa 1: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

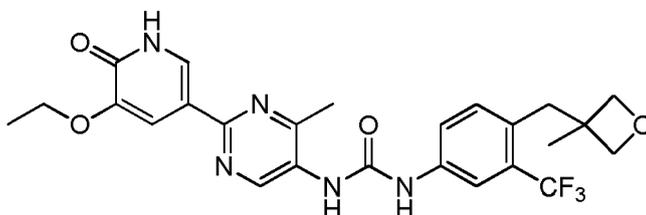
5



A una mezcla de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (180 mg, 0,455 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió Et_3N (0,095 ml, 0,683 mmol) y se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, a la mezcla se le añadió DPPA (188 mg, 0,683 mmol) y se agitó durante 15 min. A la mezcla se le añadió 4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (112 mg, 0,455 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, $F_r = 0,5$) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (100 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 29,3 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,59-2,52 (m, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,35 (s, 3H); ES-LCMS (m/z): 638,1 (M+H).

Etapa 2: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

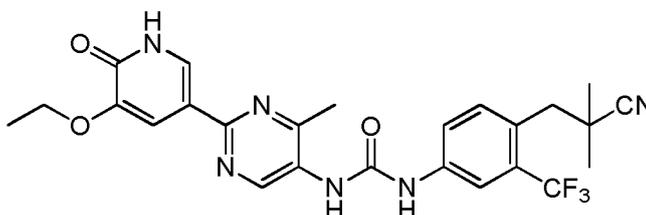
20



Una mezcla de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (100 mg, 0,157 mmol) y TFA (10 % en DCM, 30 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson GX 281; Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 μm ; Fase móvil A: Agua (solución de amoníaco al 0,05 %); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: 40-70(B%); Caudal: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 10 min) para dar un sólido de color blanco de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (49 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 58,8 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,14 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,35 (s, 6H); ES-LCMS m/z : 518,1 (M+H).

Ejemplo 14: 1-(4-(2-Ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

35



Etapa 1: Ácido 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoico

40



5 Una mezcla de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (2 g, 6,26 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió una solución de LiOH (0,450 g, 18,79 mmol) en agua (30 ml). Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 h. La mezcla se acidificó con 6,0 mol/l HCl a pH = 6,0, y después se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido de color blanco de ácido 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (1,5 g, 4,48 mmol, rendimiento del 71,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

10

Etapa 2: 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanamida

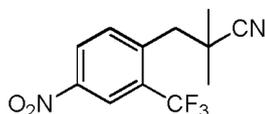


15 A una mezcla de ácido 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (8,5 g, 29,2 mmol) y DMF (0,2 ml) en DCM (250 ml) enfriada a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (3,07 ml, 35,0 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y al residuo se le añadió DCM (250 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de NH₃. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre AE (200 ml) y H₂O (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanamida (5,5 g, 10,74 mmol, rendimiento del 36,8 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 2H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS (*m/z*): 291,0 (M+H).

20

Etapa 3: 2,2-Dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo

25



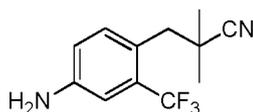
A una mezcla de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanamida (5 g, 17,23 mmol) y Et₃N (7,20 ml, 51,7 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFAA (3,65 ml, 25,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera (50 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (4 g, 13,55 mmol, rendimiento del 79 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 1,43 (s, 6H); ES-LCMS (*m/z*): 290,0 (M+H₂O).

30

35

Etapa 4: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo

40

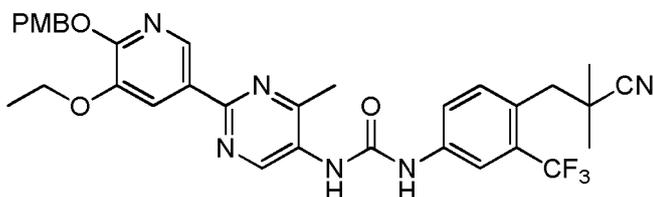


A una mezcla de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (4 g, 14,69 mmol) en AE (100 ml) se le añadió SnCl₂·H₂O (12,20 g, 58,8 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ a pH = 7,5. La mezcla se extrajo con AE (100 ml x 4). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,45), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo (3,5 g, 13,29 mmol, rendimiento del 90 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,34 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*: 243,1 (M+H).

45

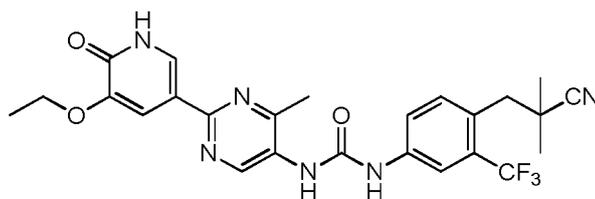
50

Etapa 5: 1-(4-(2-Ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



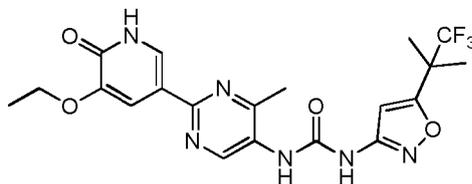
5 A una mezcla de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,503 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió Et₃N (0,105 ml, 0,755 mmol) y se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, a la mezcla se le añadió DPPA (208 mg, 0,755 mmol) y se agitó durante 15 min. A la mezcla se le añadió
10 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo (122 mg, 0,503 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-(2-ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-
15 metoxibencil)oxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (80 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 22,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,04 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50-1,45 (m, 3H), 1,38 (s, 6H); ES-LCMS (*m/z*): 515,1 (M-PMB+H).

Etapa 6: 1-(4-(2-Ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

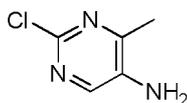


20 Una mezcla de 1-(4-(2-ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-
25 metilpirimidin-5-il)urea (80 mg, 0,126 mmol) y TFA (10 % en DCM, 30 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson GX 281; Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 μm; Fase móvil A: Agua (solución de amoniaco al 0,05 %); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: 42-72(B%); Caudal: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 10 min) para dar un sólido de color blanco de 1-(4-(2-ciano-2-metilpropil)-3-
30 (trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (22,67 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 34,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 4,14 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,38 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*: 515,1 (M+H).

Ejemplo 15: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



35 **Etapa 1:** 2-Cloro-4-metilpirimidin-5-amina



40 A una solución de 2,4-dicloro-6-metil-5-nitropirimidina (10 g, 48,1 mmol) y NH₄Cl (25,7 g, 481 mmol) en MeOH (100 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió cinc (31,4 g, 481 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 50 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 30:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se

descubrió mediante análisis por TLC (AE/AE = 1 = 1:1, $F_r = 0,6$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (2 g, 13,93 mmol, rendimiento del 29,0 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,88 (s, 3H); ES-LCMS m/z : 144,2 (M+H).

5 Etapa 2: 2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-amina

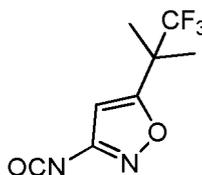


10 A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,22 g, 8,36 mmol), 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (1 g, 6,97 mmol) y Cs_2CO_3 (5,67 g, 17,41 mmol) en DMF (3 ml) y agua (1 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,244 g, 0,348 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se calentó en 110 °C durante 3 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 1:1). Todas las fracciones que contenían

15 producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 1:1, $F_r = 0,3$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-amina (1,6 g, 4,37 mmol, rendimiento del 62,7 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,68 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 367,1 (M+H).

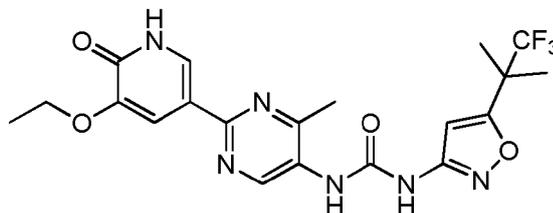
20

Etapa 3: 3-Isocianato-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol



25 Una mezcla de 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (300 mg, 1,545 mmol) y trifosgeno (183 mg, 0,618 mmol) en THF (30 ml) se agitó a 50 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar un sólido de color amarillo de 3-isocianato-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol (300 mg, 1,186 mmol, rendimiento del 77 %): ES-LCMS m/z : 253,0 (M+MeOH).

30 Etapa 4: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

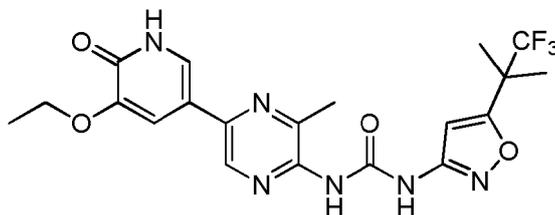


35 A una mezcla de 3-isocianato-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol (100 mg, 0,454 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-amina (100 mg, 0,273 mmol) y Et_3N (0,126 ml, 0,908 mmol). Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió otra solución de 3-isocianato-5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol (100 mg, 0,454 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/ MeOH = 10:1, $F_r = 0,6$)

40 para dar un sólido de color amarillo de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (60 mg, 0,102 mmol). Una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (60 mg, 0,102 mmol) en TFA (10 % en DCM, 30 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones básicas) para producir un sólido de color

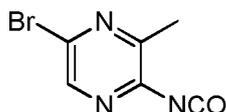
45 blanco de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (5,97 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 2,82 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ : 9,09 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,14 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,48 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 467,1 (M+H).

Ejemplo 16: 1-(5-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



5

Etapa 1: 5-Bromo-2-isocianato-3-metilpirazina

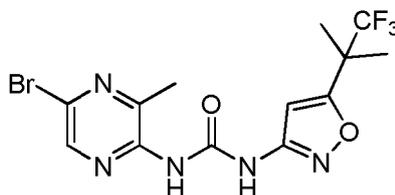


10

A una mezcla de 5-bromo-3-metilpirazin-2-amina (450 mg, 2,393 mmol) en THF (30 ml) se le añadió trifosgeno (284 mg, 0,957 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para producir un aceite de color amarillo claro de 5-bromo-2-isocianato-3-metilpirazina (500 mg, 0,963 mmol, rendimiento del 40,2 %): ES-LCMS m/z 247,9 (M+MeOH+H).

15

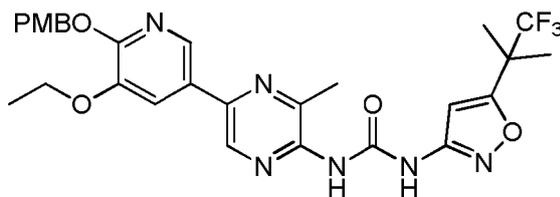
Etapa 2: 1-(5-Bromo-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



20 A una mezcla de 5-bromo-2-isocianato-3-metilpirazina (507 mg, 2,369 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (400 mg, 2,060 mmol) y Et₃N (0,573 ml, 4,12 mmol). Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(5-bromo-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (150 mg, 0,187 mmol, rendimiento del 9,10 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,79 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); ES-LCMS m/z 409,9 (M+2).

25

30 Etapa 3: 1-(5-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

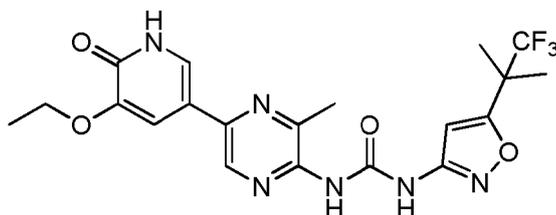


35

A una mezcla de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (80 mg, 0,208 mmol), 1-(5-bromo-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (85 mg, 0,208 mmol) en agua (1 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (135 mg, 0,415 mmol) y PdCl₂(dppf) (15,19 mg, 0,021 mmol) en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se agitó y se irradió en un horno microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y se extrajo con AE. El extracto orgánico combinado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 2:1, F_r = 0,5) para dar un sólido de color amarillo de 1-(5-(5-

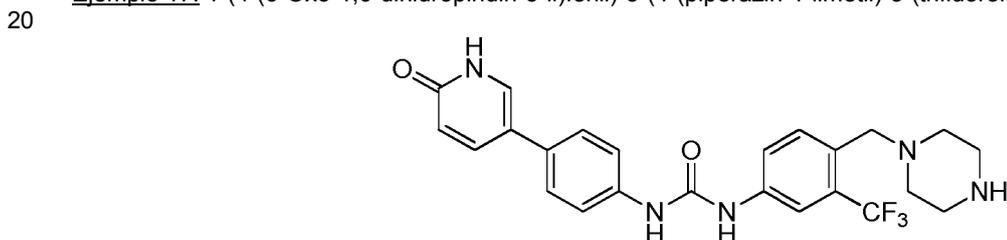
etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (20 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 6,57 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,42 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 6H), 1,47 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 587,1 (M+H).

5 Etapa 4: 1-(5-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

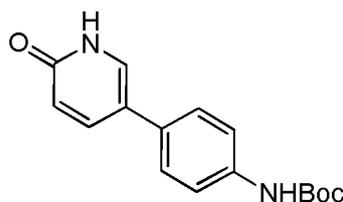


10 Una mezcla de 1-(5-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (20 mg, 0,034 mmol) y HCl (4 mol/l en dioxano, 20 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones ácidas) para dar un sólido de color blanco de clorhidrato de 1-(5-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (1,2 mg, 2,386 μmol , rendimiento del 7,00 %): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,92 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,02 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,33 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 467,2 (M+H).

15 Ejemplo 17: 1-(4-(6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

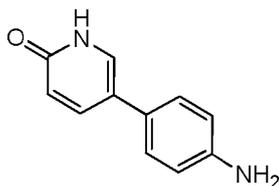


20 Etapa 1: (4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo



25 A una mezcla de 5-bromopiridin-2-ol (600 mg, 3,45 mmol), ácido (4-((*tert*-butoxicarbonil) amino)fenil)borónico (817 mg, 3,45 mmol) en agua (3 ml) y 1,4-dioxano (9 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (2247 mg, 6,90 mmol), y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (126 mg, 0,172 mmol) en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se agitó y se irradió en un horno microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, y se extrajo con AE. La fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10: 1) para dar (4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,349 mmol, rendimiento del 10,13 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,67 (dd, $J = 2,4, 9,6$ Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,40 (s, 9H); ES-LCMS m/z 287,2 (M+H).

30 Etapa 2: 5-(4-Aminofenil)piridin-2(1H)-ona

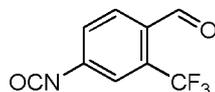


35 A una solución de (4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,349 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (39,8 mg, 0,349 mmol) y después se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para

dar 5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona (60 mg, 0,322 mmol, rendimiento del 92 %): ES-LCMS m/z 187,1 (M+H).

Etapa 3: 4-Isocianato-2-(trifluorometil)benzaldehído

5

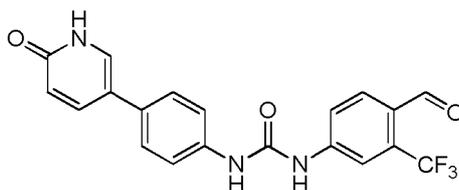


A una mezcla de 4-amino-2-(trifluorometil)benzaldehído (90 mg, 0,476 mmol) en THF (30 ml) se le añadió éster ditriclorometílico del ácido carbónico (56,5 mg, 0,190 mmol). Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar 4-isocianato-2-(trifluorometil)benzaldehído (100 mg, 0,465 mmol, rendimiento del 98 %).

10

Etapa 4: 1-(4-Formil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea

15

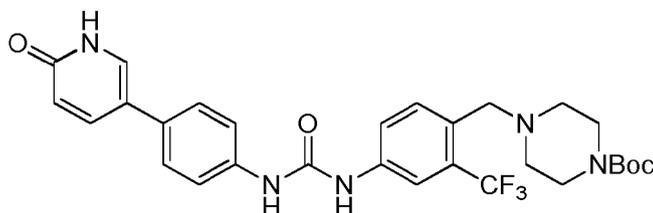


A una mezcla de 5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona (60 mg, 0,322 mmol) en THF (15 ml) se le añadió 4-isocianato-2-(trifluorometil)benzaldehído (90 mg, 0,419 mmol), Et₃N (65,2 mg, 0,644 mmol). Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM : MeOH = 10 : 1) para dar 1-(4-formil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea (20 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 15,47 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 10,20 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 402,1 (M+H).

20

25

Etapa 5: 4-(4-(3-(4-(6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)ureido)-2-(trifluorometil) bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

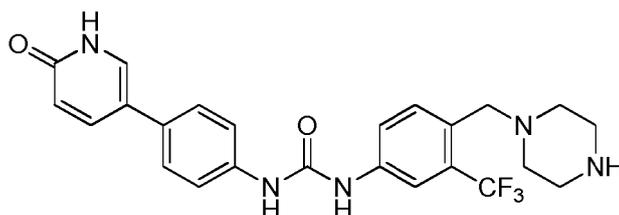


Una mezcla de 1-(4-formil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea (35 mg, 0,087 mmol), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,031 ml, 0,174 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,031 ml, 0,174 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, a la mezcla se le añadió en porciones NaBH(OAc)₃ (18,48 mg, 0,087 mmol), y después se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 4-(4-(3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)ureido)-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 40,1 %): ES-LCMS m/z 572,2 (M+H).

30

35

Etapa 6: 1-(4-(6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



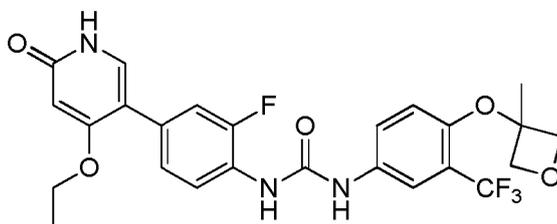
40

Una mezcla de 4-(4-(3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)ureido)-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,035 mmol) y HCl/MeOH (4 mol/l, 10 ml, 40,0 mmol) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, y se purificó por HPLC preparativa para dar diclorhidrato de 1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (2,48 mg, 4,56 μmol, rendimiento del 13,02 %): ¹H RMN (400 MHz,

CD₃OD) δ: 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,59 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,39 (s, 4H); ES-LCMS *m/z* 472,2 (M+H).

Ejemplo 18:
(trifluorometil)fenil)urea

1-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-



Etapas 1: 1-(4-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



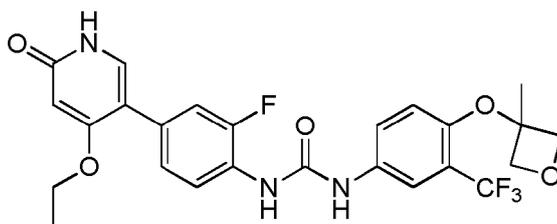
A una mezcla de 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina (150 mg, 0,422 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se le añadieron

1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (237 mg, 0,465 mmol), Cs₂CO₃ (275 mg, 0,845 mmol) y PdCl₂(dppf) (30,9 mg, 0,042 mmol).

La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C durante 30 min en condiciones de microondas. Después, el residuo de reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo de 1-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (100 mg, 0,147 mmol, rendimiento del 34,8 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,16-4,10 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 612,2 (M+H).

Etapas 2:
(trifluorometil)fenil)urea

1-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-

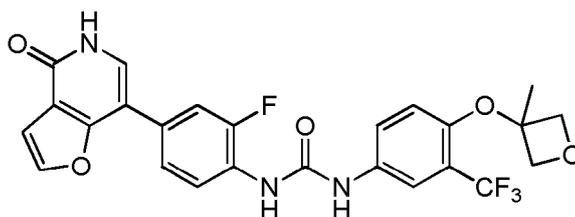


A una mezcla de 1-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (100 mg, 0,164 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (20 mg, 10 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en una atmósfera de H₂. El residuo de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 1-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

(40,13 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 47,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 522,2 (M+H).

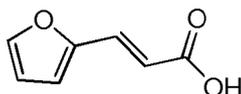
Ejemplo 19:
(trifluorometil)fenil)urea

1-(2-Fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-



Etapa 1: Ácido (*E*)-3-(furan-2-il)acrílico

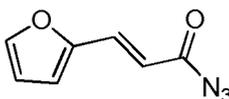
5



10 A una mezcla de furan-2-carbaldehído (30 g, 312 mmol) y ácido malónico (35,7 g, 343 mmol) en piridina (300 ml) se le añadió piperidina (3,09 ml, 31,2 mmol) a ta y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La solución de reacción se vertió en agua (200 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar ácido (*E*)-3-(furan-2-il)acrílico (32 g, 227 mmol, rendimiento del 72,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 2,0, 3,6 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 139,1 (M+H).

Etapa 2: (*E*)-3-(Furan-2-il)acrilóil azida

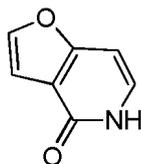
15



20 A una mezcla de ácido (*E*)-3-(furan-2-il)acrílico (25 g, 181 mmol) y Et₃N (30,3 ml, 217 mmol) en THF (50 ml) se le añadió DPPA (54,8 g, 199 mmol) con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La solución de reacción se vertió en una mezcla de AE (300 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (300 ml) y la mezcla se extrajo con AE (200 ml). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con MeOH para dar (*E*)-3-(furan-2-il)acrilóil azida (24 g, 144 mmol, rendimiento del 80 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 2,0, 3,6 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

25

Etapa 3: Furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



30 Una mezcla de (*E*)-3-(furan-2-il)acrilóil azida (10 g, 61,3 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 1,2-diclorobenceno (90 g, 613 mmol) y yodo (0,062 g, 0,245 mmol). La mezcla se agitó a 180 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (200 ml). El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se lavó con TBME (50 ml) para dar furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (5 g, 31,5 mmol, rendimiento del 51,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 1,2, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 136,1 (M+H).

35

Etapa 4: 7-Bromofuro[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

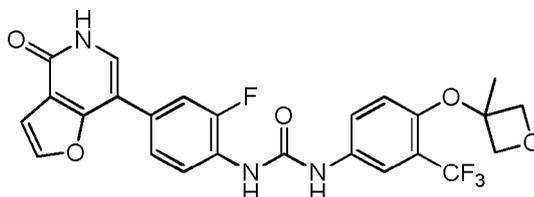


40

A una mezcla de furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (5 g, 37,0 mmol) en MeCN (50 ml) se le añadió una solución de NBS (8,56 g, 48,1 mmol) en MeCN a 0 °C durante 10 min. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó a ta durante 10 min. A la mezcla se le añadieron agua (250 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se

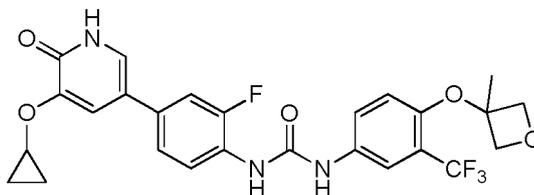
recogieron por filtración sólidos de color blanquecino y se secaron para proporcionar 7-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,5 g, 5,96 mmol, rendimiento del 16,10 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); ES-LCMS m/z 214,0, 215,9 (M+H).

- 5 Etapa 5: 1-(2-Fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

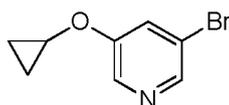


- 10 A una mezcla de 7-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (250 mg, 1,168 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml) se le añadieron 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (656 mg, 1,285 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (85 mg, 0,117 mmol) y Cs_2CO_3 (761 mg, 2,336 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 30 min en una atmósfera de N_2 en el microondas. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (48,18 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 7,63 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 4H), 7,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 518,0 (M+H).

- 20 Ejemplo 20: 1-(4-(5-Ciclopropoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

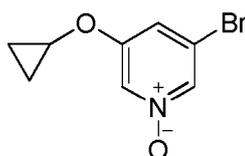


- 25 Etapa 1: 3-Bromo-5-ciclopropoxipiridina

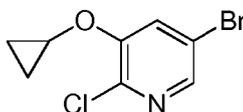


- 30 A una mezcla de 5-bromopiridin-3-ol (5 g, 28,7 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron bromociclopropano (3,82 g, 31,6 mmol), NaI (0,431 g, 2,87 mmol) y K_2CO_3 (7,94 g, 57,5 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C durante 32 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, $F_r = 0,6$), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de 3-bromo-5-ciclopropoxipiridina (1,5 g, 5,61 mmol, rendimiento del 19,51 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31-8,28 (m, 2H), 7,52 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 0,84-0,78 (m, 4H); ES-LCMS m/z 214,0, 216,0 (M+H).

Etapa 2: 1-Óxido de 3-bromo-5-ciclopropoxipiridina



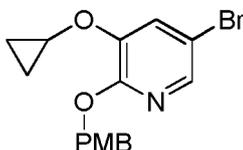
- 40 A una mezcla de 3-bromo-5-ciclopropoxipiridina (1,5 g, 7,01 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió *m*-CPBA (1,814 g, 10,51 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se distribuyó entre DCM (50 ml) y una solución saturada de Na_2SO_3 (50 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El 1-óxido de 3-bromo-5-ciclopropoxipiridina resultante (1,2 g, 3,91 mmol, rendimiento del 55,8 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08-8,07 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 4H); ES-LCMS m/z 229,9, 231,9 (M+H).

Etapa 3: 5-Bromo-2-cloro-3-ciclopropoxipiridina

5

A una mezcla de 1-óxido de 3-bromo-5-ciclopropoxipiridina (1,2 g, 5,22 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió POCl₃ (9,72 ml, 104 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h. La reacción se distribuyó entre DCM (100 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (150 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de 5-bromo-2-cloro-3-ciclopropoxipiridina (1 g, 3,42 mmol, rendimiento del 65,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 247,9, 249,9 (M+H).

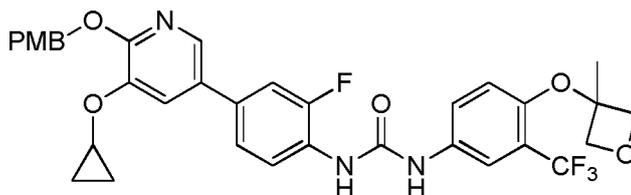
10

15 Etapa 4: 5-Bromo-3-ciclopropoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina

20

A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-ciclopropoxipiridina (1 g, 4,02 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron (4-metoxifenil)metanol (0,612 g, 4,43 mmol) y NaH (0,241 g, 6,04 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó y se distribuyó entre DCM (50 ml x 2) y agua (50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 5-bromo-3-ciclopropoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (1,2 g, 2,399 mmol, rendimiento del 59,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 0,84-0,79 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 350,0, 352,0 (M+H).

25

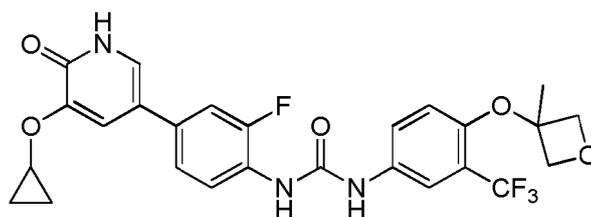
30 Etapa 5: 1-(4-(5-Ciclopropoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

35

A una mezcla de 5-bromo-3-ciclopropoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (180 mg, 0,514 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml) se le añadieron 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (289 mg, 0,565 mmol), Cs₂CO₃ (335 mg, 1,028 mmol) y PdCl₂(dppf) (37,6 mg, 0,051 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 3:1, F_r = 0,6) para producir un aceite de color amarillo de 1-(4-(5-ciclopropoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metilthioxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (180 mg, 0,275 mmol, rendimiento del 53,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 2,0, 4,0 Hz, 3H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,0, 6,4 Hz, 2H), 6,40-6,37 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,85-0,80 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 534,0 (M-PMB+H).

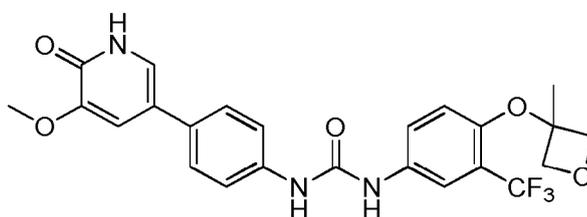
40

45 Etapa 6: 1-(4-(5-Ciclopropoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

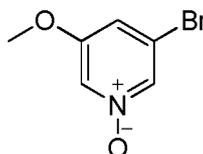


5 A una mezcla de 1-(4-(5-ciclopropoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (180 mg, 0,275 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (18 mg, 10 %). La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de H₂ durante 16 h. La reacción se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 1-(4-(5-ciclopropoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (46,27 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 30,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4 Hz, 9,2 Hz, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 0,89-0,77 (m, 4H); ES-LCMS m/z 534,2 (M+H).

10 Ejemplo 21: 1-(4-(5-Metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

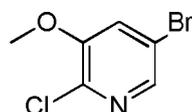


15 Etapa 1: 1-Óxido de 3-bromo-5-metoxipiridina



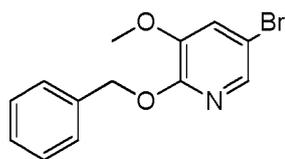
20 A una mezcla de 3-bromo-5-metoxipiridina (3,6 g, 19,15 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió m-CPBA (3,96 g, 22,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El residuo de reacción se distribuyó entre DCM (100 ml) y una solución saturada de Na₂SO₃ (100 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El 1-óxido de 3-bromo-5-metoxipiridina resultante (4 g, 14,70 mmol, rendimiento del 77 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02-8,01 (m 1H), 7,92-7,91 (m 1H), 7,03 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); ES-LCMS m/z 204,1, 206,1 (M+H).

25 Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-3-metoxipiridina



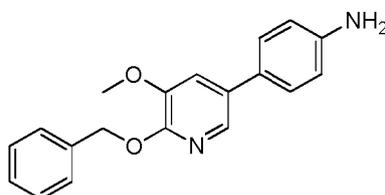
30 A una mezcla de 1-óxido de 3-bromo-5-metoxipiridina (2 g, 9,80 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió POCl₃ (18,27 ml, 196 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó y se distribuyó entre AE (100 ml x 2) y una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (1 g, 4,27 mmol, rendimiento del 43,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); ES-LCMS m/z 222,0, 224,0 (M+H).

40 Etapa 3: 2-(Benciloxi)-5-bromo-3-metoxipiridina



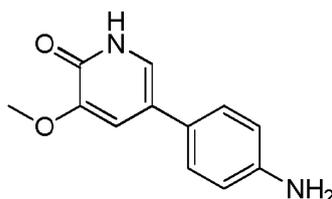
5 A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (1 g, 4,50 mmol) en fenilmetanol (4,86 g, 45,0 mmol) se le añadió sodio (0,310 g, 13,49 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se distribuyó entre DCM (100 ml x 2) y agua (80 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipiridina (1,5 g, 4,33 mmol, rendimiento del 96 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 294,0, 296,0 (M+H).

Etapa 4: 4-(6-(Benciloxi)-5-metoxipiridin-3-il)anilina



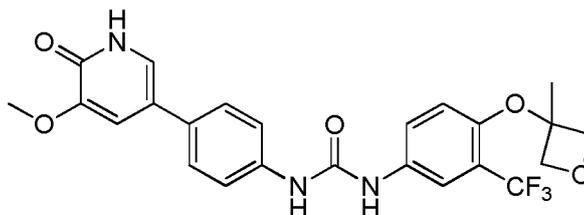
15 A una mezcla de 2-(benciloxi)-5-bromo-3-metoxipiridina (1 g, 3,40 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10,0 ml) se le añadieron clorhidrato del ácido (4-aminofenil)borónico (0,394 ml, 3,74 mmol), Cs₂CO₃ (4,43 g, 13,60 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,249 g, 0,340 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C en una atmósfera de N₂ durante 16 h. El residuo se filtró y el filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para dar 4-(6-(benciloxi)-5-metoxipiridin-3-il)anilina (800 mg, 2,481 mmol, rendimiento del 73,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78-6,73 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 307,0 (M+H).

25 Etapa 5: 5-(4-Aminofenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



30 Una mezcla de 4-(6-(benciloxi)-5-metoxipiridin-3-il)anilina (800 mg, 2,61 mmol) en ácido clorhídrico (1587 μl, 52,2 mmol) se agitó a 80 °C durante 16 h. El residuo de reacción se concentró para proporcionar 5-(4-aminofenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona (500 mg, 2,312 mmol, rendimiento del 89 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67-7,62 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 217,2 (M+H).

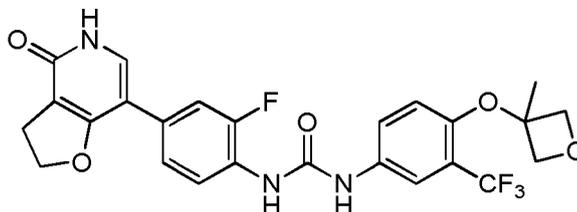
35 Etapa 6: 1-(4-(5-Metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



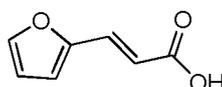
40 A una mezcla de 3-(4-isocianato-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-metiloxetano (250 mg, 0,915 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 5-(4-aminofenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona (218 mg, 1,007 mmol) y Et₃N (0,255 ml, 1,830 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, el residuo de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color rosa de 1-(4-(5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (131,55 mg,

0,269 mmol, rendimiento del 29,4 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 4H), 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,75 (s, 3H); ES-LCMS m/z 490,1 (M+H).

- 5 Ejemplo 22: 1-(2-Fluoro-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

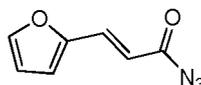


- 10 Etapa 1: Ácido (*E*)-3-(furan-2-il)acrílico



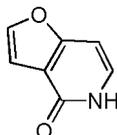
- 15 A una mezcla de furan-2-carbaldehído (30 g, 312 mmol) y ácido malónico (35,7 g, 343 mmol) en piridina (300 ml) se le añadió piperidina (3,09 ml, 31,2 mmol) a ta y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La solución de reacción se vertió en agua (200 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar ácido (*E*)-3-(furan-2-il)acrílico (32 g, 227 mmol, rendimiento del 72,7 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 2,0, 3,6$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); ES-LCMS m/z 139,1 (M+H).

- 20 Etapa 2: (*E*)-3-(Furan-2-il)acriloil azida



- 25 A una mezcla de ácido (*E*)-3-(furan-2-il)acrílico (25 g, 181 mmol) y Et_3N (30,3 ml, 217 mmol) en THF (50 ml) se le añadió DPPA (54,8 g, 199 mmol) con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La solución de reacción se vertió en una mezcla de AE (300 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (300 ml) y la mezcla se extrajo con AE (200 ml). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con MeOH para dar (*E*)-3-(furan-2-il)acriloil azida (24 g, 144 mmol, rendimiento del 80 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53-7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 2,0, 3,6$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H).

- Etapa 3: Furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona



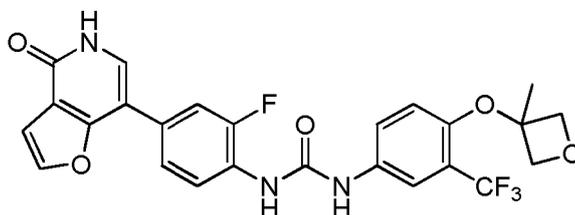
- 35 Una mezcla de (*E*)-3-(furan-2-il)acriloil azida (10 g, 61,3 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó a 100 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 1,2-diclorobenceno (90 g, 613 mmol) y yodo (0,062 g, 0,245 mmol). La mezcla se agitó a 180 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (200 ml). El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se lavó con TBME (50 ml) para dar furo[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona (5 g, 31,5 mmol, rendimiento del 51,3 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 1,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H); ES-LCMS m/z 136,1 (M+H).

- 45 Etapa 4: 7-Bromofuro[3,2-c]piridin-4(5*H*)-ona



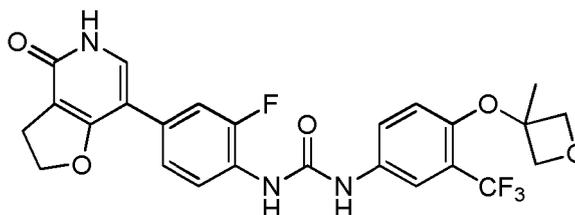
5 A una mezcla de furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (5 g, 37,0 mmol) en MeCN (50 ml) se le añadió una solución de NBS (8,56 g, 48,1 mmol) en MeCN a 0 °C durante 10 min. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó a ta durante 10 min. A la mezcla se le añadieron agua (250 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se recogieron por filtración sólidos de color blanquecino y se secaron para proporcionar 7-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,5 g, 5,96 mmol, rendimiento del 16,10 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 214,0, 215,9 (M+H).

10 Etapa 5: 1-(2-Fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



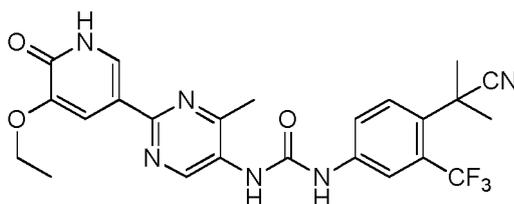
15 A una mezcla de 7-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (250 mg, 1,168 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se le añadieron 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (656 mg, 1,285 mmol), PdCl₂(dppf) (85 mg, 0,117 mmol) y Cs₂CO₃ (761 mg, 2,336 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂ en el microondas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, *F_r* = 0,6) para producir un sólido de color amarillo de 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (45 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 7,00 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 518,0 (M+H).

25 Etapa 6: 1-(2-Fluoro-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

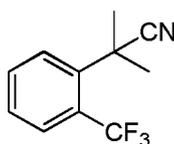


30 A una mezcla de 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (30 mg, 0,058 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (3 mg, 0,028 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de H₂ durante 48 h. El residuo de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones básicas) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (17,18 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 55,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57-7,56 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,15 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 520,0 (M+H).

40 Ejemplo 23: 1-(4-(2-Cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



Etapa 1: 2-Metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



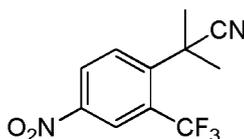
5

A una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetronitrilo (5 g, 27,0 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron NaH (1,620 g, 67,5 mmol) y MeI (4,22 ml, 67,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se lavó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (120 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (4,8 g, 19,14 mmol, rendimiento del 70,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (dd, J = 8,4, 14,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 1,89 (s, 6H); ES-LCMS m/z 214,1 (M+H).

10

15

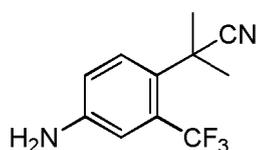
Etapa 2: 2-Metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



A una mezcla de 2-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (4,8 g, 22,51 mmol) en H₂SO₄ (22,08 g, 225 mmol) se le añadió ácido nitroperoxoso potásico (2,73 g, 27,0 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con AE (50 ml x 2) y se lavó con agua (50 ml) para dar la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un aceite de color amarillo claro de 2-metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (5 g, 17,04 mmol, rendimiento del 76 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 8,53 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H) 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 1,95 (s, 6H); ES-LCMS m/z 259,0 (M+H).

25

Etapa 3: 2-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo



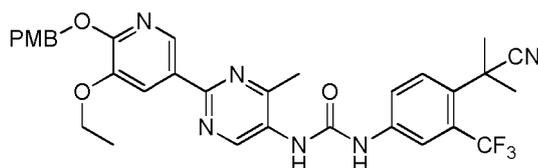
30

A una mezcla de 2-metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (8 g, 31,0 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd/C (800 mg, 10 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla se filtró y se concentró. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 3:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color rojo de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo (6,7 g, 24,95 mmol, rendimiento del 81 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H); ES-LCMS m/z 229,1 (M+H).

35

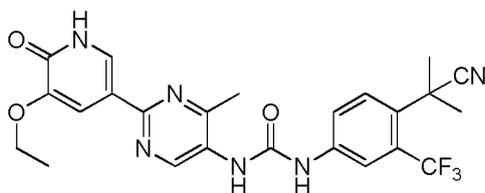
40

Etapa 4: 1-(4-(2-Cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



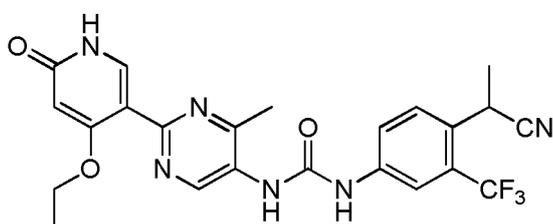
5 A una mezcla de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Et₃N (0,053 ml, 0,379 mmol) y DPPA (84 mg, 0,303 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, a la mezcla se le añadió 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo (69,3 mg, 0,303 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo de 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,137 mmol, rendimiento del 54,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 621,1 (M+H).

15 Etapa 5: 1-(4-(2-Cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

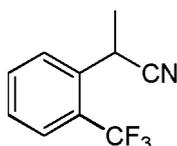


20 A una mezcla de 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,161 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió NH₄OH (5 ml) y después el residuo de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas; Instrumento: DC; Columna: Gemini: C18 150 x 25 mm x 10 ul; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 15 min; Descripción del Perfil del Gradiente: 25-55(B%)) para producir un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (19,12 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 22,10 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 4,15 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 501,1 (M+H).

30 Ejemplo 24: 1-(4-(1-Cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



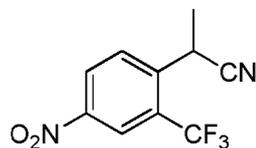
35 Etapa 1: 2-Metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



40 A una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (10 g, 54,0 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron MeI (3,38 ml, 54,0 mmol) y NaH (2,59 g, 64,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, se lavó con agua y se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se

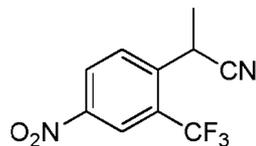
combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (8 g, 34,1 mmol, rendimiento del 63,2 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,81 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 4,39 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

5 Etapa 2: 2-Metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



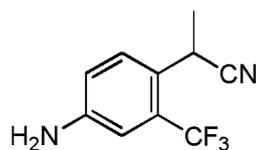
10 A una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (8 g, 40,2 mmol) en H_2SO_4 (39,4 g, 402 mmol) se le añadió ácido nitroperoxoso potásico (4,87 g, 48,2 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se extrajo con AE (50 ml x 2) y se lavó con agua (50 ml) para dar la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir una mezcla de color amarillo claro (7,8 g, 19,17 mmol, rendimiento del 47,7 %) de 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo y 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanamida. TLC (EP/AE = 5:1, $F_r = 0,6$): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,55 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15 Etapa 3: 2-Metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



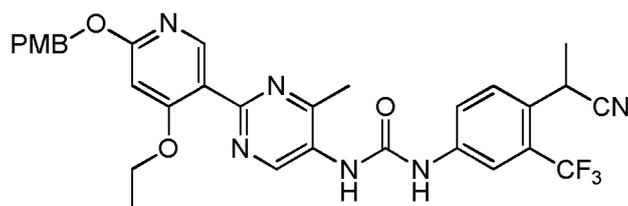
20 A una mezcla de 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanamida (7,8 g, 29,7 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron Et_3N (8,29 ml, 59,5 mmol) y TFAA (6,30 ml, 44,6 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se lavó con agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo resultante (7,5 g, 26,1 mmol, rendimiento del 88 %). TLC (EP/AE = 5:1, $F_r = 0,6$): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,55 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

25 Etapa 4: 2-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo



30 A una mezcla de 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (9 g, 36,9 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd/C (90 mg, 10 %). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h en una atmósfera de H_2 . El residuo de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 3:1, $F_r = 0,6$), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (7 g, 29,4 mmol, rendimiento del 80 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,19 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 215,1 (M+H).

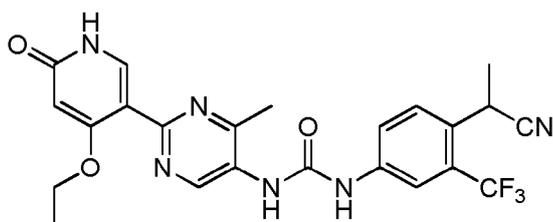
40 Etapa 5: 1-(4-(1-Cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



45 A una mezcla de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Et_3N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (167 mg, 0,607 mmol). La

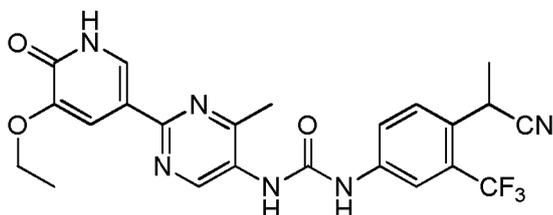
mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, a la mezcla se le añadió 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (130 mg, 0,607 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo de 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (10 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 2,77 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 607,1 (M+H).

Etapa 6: 1-(4-(1-Cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

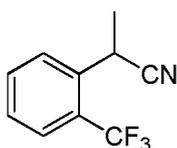


A una mezcla de 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (10 mg, 0,016 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se añadió NH_4OH (0,5 ml). Después, el residuo de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 x 25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Descripción del Perfil del Gradiente: 32-62(B%)) para producir un sólido de color blanquecino de clorhidrato de 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (3,14 mg, 5,91 μmol , rendimiento del 35,9 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 487,1 (M+H); TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4).

Ejemplo 25: 1-(4-(1-Cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

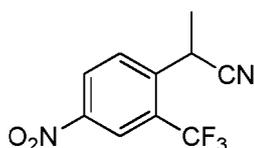


Etapa 1: 2-Metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



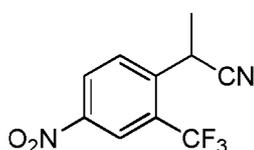
A una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetoneitrilo (10 g, 54,0 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron MeI (3,38 ml, 54,0 mmol) y NaH (2,59 g, 64,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, se lavó con agua y se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (8 g, 34,1 mmol, rendimiento del 63,2 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,81 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-Metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



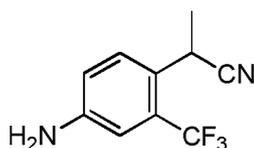
A una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (8 g, 40,2 mmol) en H₂SO₄ (39,4 g, 402 mmol) se le añadió ácido nitroperoxoso potásico (4,87 g, 48,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con AE (50 ml x 2) y se lavó con agua (50 ml) para dar la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir una mezcla de color amarillo claro (7,8 g, 19,17 mmol, rendimiento del 47,7 %) de 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo y 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanamida. TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: 2-Metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



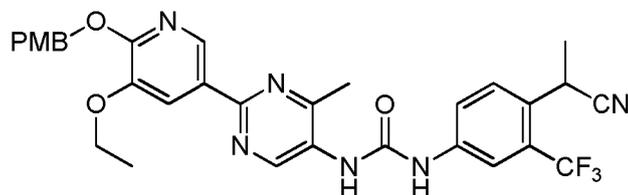
A una mezcla de 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanamida (7,8 g, 29,7 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron Et₃N (8,29 ml, 59,5 mmol) y TFAA (6,30 ml, 44,6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se lavó con agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo resultante (7,5 g, 26,1 mmol, rendimiento del 88 %). TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4: 2-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo



A una mezcla de 2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (9 g, 36,9 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd/C (90 mg, 10 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en una atmósfera de H₂. El residuo de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 3:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (7 g, 29,4 mmol, rendimiento del 80 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 215,1 (M+H).

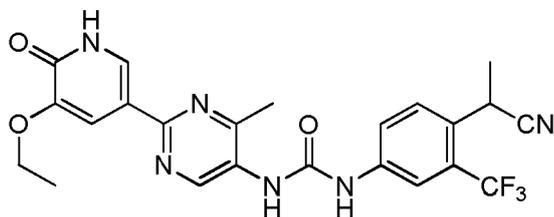
Etapa 5: 1-(4-(1-Cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



A una mezcla de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Et₃N (0,053 ml, 0,379 mmol) y DPPA (84 mg, 0,303 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, a la mezcla se le añadió 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (65,0 mg, 0,303 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo de 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,132 mmol, rendimiento del 52,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

ES-LCMS m/z 607,1 (M+H).

Etapa 6: 1-(4-(1-Cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



5

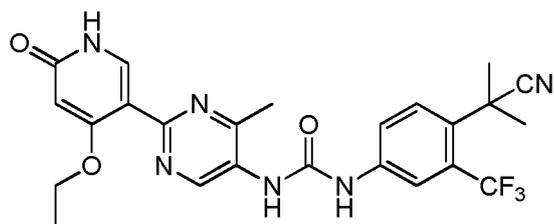
A una mezcla de 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,165 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió NH₄OH (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas; Columna: ASB C18 150 x 25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 15 min; Descripción del Perfil del Gradiente: 36-66(B%)) para producir un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (18,56 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 21,41 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 4,31 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 487,1 (M+H).

10

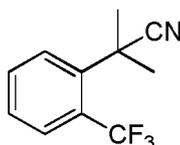
15

Ejemplo 26: 1-(4-(2-Cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

20



Etapa 1: 2-Metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo



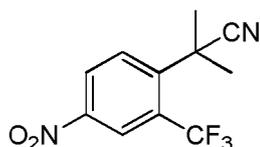
25

A una mezcla de 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetronitrilo (5 g, 27,0 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron NaH (1,620 g, 67,5 mmol) y MeI (4,22 ml, 67,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se lavó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (120 ml x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, Fr = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (4,8 g, 19,14 mmol, rendimiento del 70,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (dd, *J* = 8,4, 14,4 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 1,89 (s, 6H); ES-LCMS m/z 214,1 (M+H).

30

35

Etapa 2: 2-Metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo

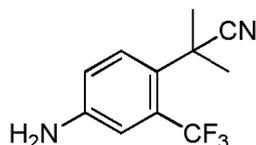


40

A una mezcla de 2-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (4,8 g, 22,51 mmol) en H₂SO₄ (22,08 g, 225 mmol) se le añadió ácido nitroperoxoso potásico (2,73 g, 27,0 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con AE (50 ml x 2) y se lavó con agua (50 ml) para dar la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un aceite de color amarillo claro de 2-metil-2-

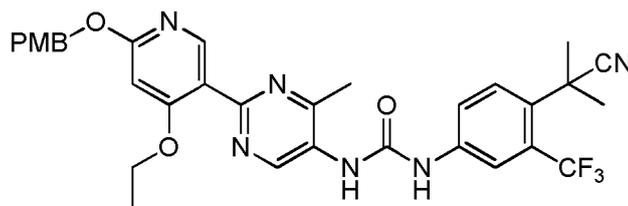
(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (5 g, 17,04 mmol, rendimiento del 76 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,95 (s, 6H); ES-LCMS m/z 259,0 (M+H).

5 Etapa 3: 2-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo



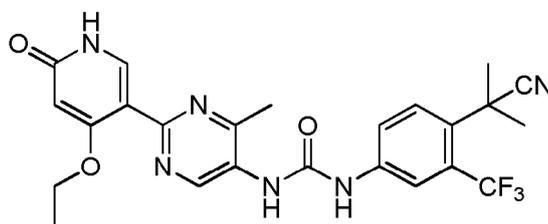
10 A una mezcla de 2-metil-2-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (8 g, 31,0 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd/C (800 mg, 10 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h en una atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró y se concentró. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 3:1, $F_r = 0,6$), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color rojo de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo (6,7 g, 24,95 mmol, rendimiento del 81 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 1,77 (s, 6H); ES-LCMS m/z 229,1 (M+H).

20 Etapa 4: 1-(4-(2-Cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



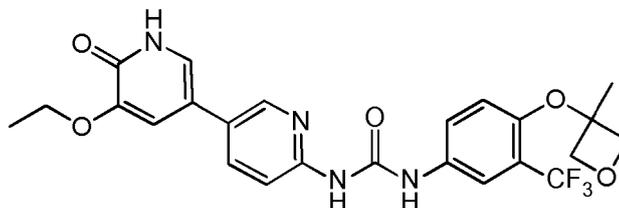
25 A una mezcla de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Et_3N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (167 mg, 0,607 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, a la mezcla se le añadió 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo (139 mg, 0,607 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, $F_r = 0,6$) para producir un sólido de color amarillo de 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (10 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 2,71 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 501,2 (M-PMB+H).

35 Etapa 5: 1-(4-(2-Cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

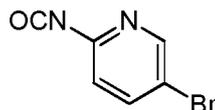


40 A una mezcla de 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (10 mg, 0,016 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se añadió NH_4OH (1 ml). El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC; Columna: Gemini: C18 150 x 25 mm x 10 ul; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 15 min; Descripción del Perfil del Gradiente: 30-60(B%)) para producir un sólido de color blanquecino de clorhidrato de 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (5,81 mg, 10,28 μmol , rendimiento del 63,8 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,32 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 501,1 (M+H).

Ejemplo 27: 1-(5'-Etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

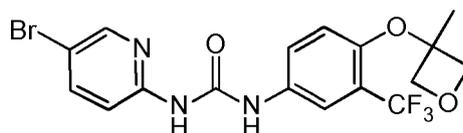


5 Etapa 1: 5-Bromo-2-isocianatopiridina



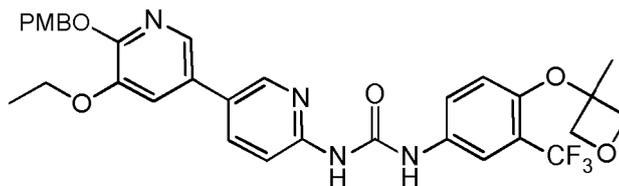
10 A una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (900 mg, 5,20 mmol) en THF (20 ml) se le añadió trifosgeno (509 mg, 1,717 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar 5-bromo-2-isocianatopiridina (912 mg, 3,97 mmol, rendimiento del 76 %).

Etapa 2: 1-(5-Bromopiridin-2-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



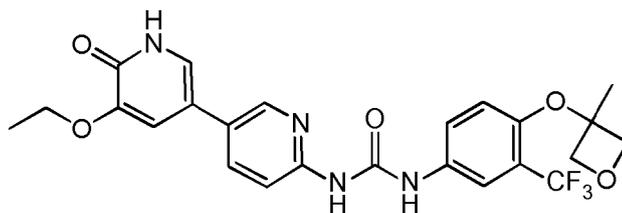
15 A una mezcla de 5-bromo-2-isocianatopiridina (500 mg, 2,51 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron Et₃N (0,700 ml, 5,03 mmol) y 4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (621 mg, 2,51 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 2:1, Fr 0,2) para dar 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (426 mg, 0,834 mmol, rendimiento del 33,2 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 2,4; 9,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 446,0 (M+H).

25 Etapa 3: 1-(5'-Etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-trifluorometil)fenil)urea



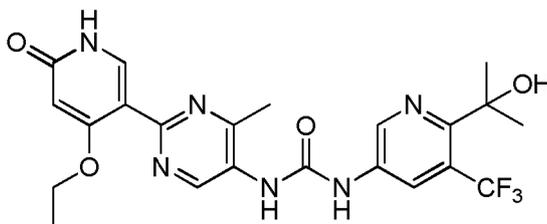
30 A una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (200 mg, 0,448 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se le añadieron 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (173 mg, 0,448 mmol), PdCl₂(dppf) (32,8 mg, 0,045 mmol) y Cs₂CO₃ (292 mg, 0,896 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 110 °C en el microondas durante 30 min. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por TLC (DCM/MeOHc = 30:1, Fr 0,3) para obtener 1-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (112 mg, 0,157 mmol, rendimiento del 35,0 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 625,1 (M+H).

40 Etapa 4: 1-(5'-Etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

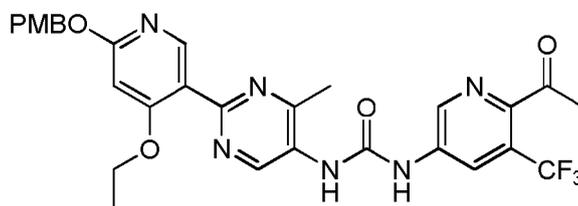


5 A una mezcla de 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxibencil)oxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (100 mg, 0,160 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (17,04 mg, 0,160 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de H₂ durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por HPLC para dar 1-(5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (31,83 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 39,4 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11,80 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 505,0 (M+H).

15 Ejemplo 28: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea

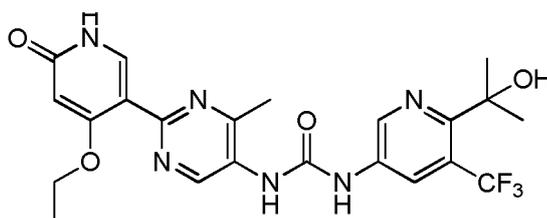


20 Etapas 1: 1-(6-Acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



25 A una mezcla de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,2 g, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Et₃N (0,102 g, 1,012 mmol), DPPA (0,209 g, 0,759 mmol) y 1-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)etanona (0,103 g, 0,506 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Los análisis por TLC (DCM/MeOH = 15:1, *F_r* = 0,3) y LCMS mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y se purificó por TLC (DCM/MeOH = 15:1, *F_r* = 0,3) para dar 1-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (45 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 14,91 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,55 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,87-6,83 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 597,2 (M+H).

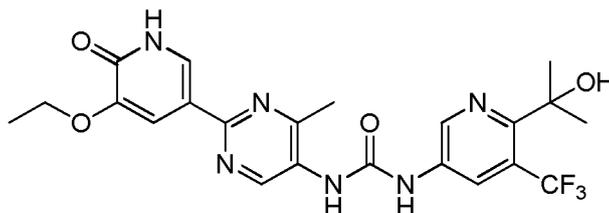
35 Etapas 2: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea



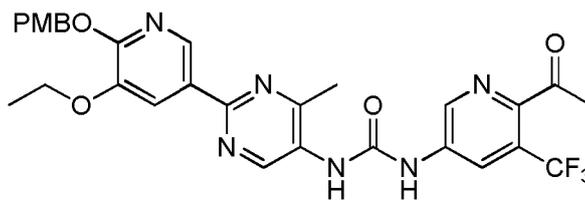
A una mezcla de 1-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-

metilpirimidin-5-il)urea (22 mg, 0,037 mmol) en THF (10 ml) se le añadió MeMgBr (0,111 ml, 0,111 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. El análisis por TLC (DCM/MeOH = 15:1, F_r = 0,4) mostró que la reacción había finalizado. La reacción se interrumpió con H₂O (0,2 ml) y HCl acuoso (0,1 ml, 1 N). La mezcla se filtró y el filtrado se secó se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,2) y HPLC preparativa para dar 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (2,07 mg, 4,18 μ mol, rendimiento del 11,32 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 9,14 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 493,1 (M+H).

- 10 Ejemplo 29: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea

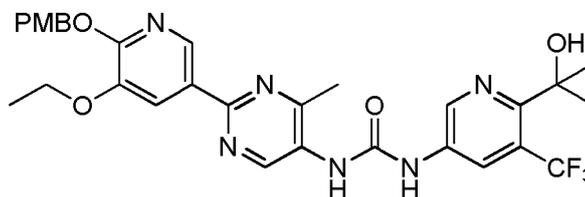


- 15 Etapa 1: 1-(6-Acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



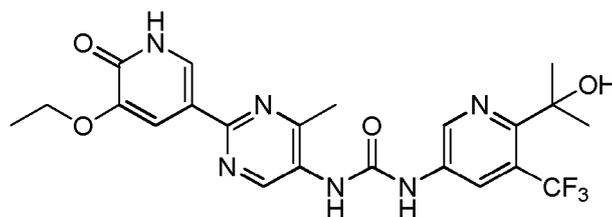
- 20 A una mezcla de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,2 g, 0,506 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron Et₃N (0,102 g, 1,012 mmol), DPPA (0,209 g, 0,759 mmol) y 1-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il) etanona (0,103 g, 0,506 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Los análisis por TLC (DCM/MeOH = 15:1, F_r = 0,3) y LCMS mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC (DCM/MeOH = 15:1, F_r = 0,3) para dar 1-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (50 mg, 0,064 mmol, rendimiento del 12,68 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41-7,40 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91-6,87 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,15 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,45 (d, J = 2,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 597,1 (M+H).

- 30 Etapa 2: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea



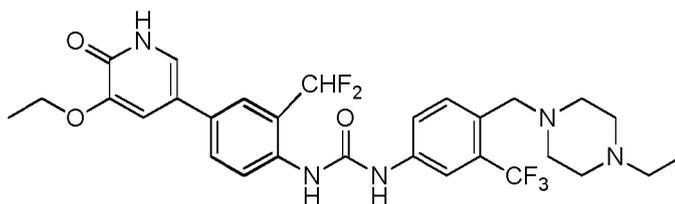
- 35 A una mezcla de 1-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (50 mg, 0,084 mmol) en THF (10 ml) se le añadió MeMgBr (0,251 ml, 0,251 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. El análisis por TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5) mostró que la reacción había finalizado. La reacción se interrumpió con agua (0,3 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5) para dar 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (20 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 27,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,41 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89-6,85 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,49-1,42 (m, 3H); ES-LCMS m/z 493,1 (M-PMB+H).

- 45 Etapa 3: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea



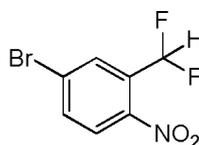
5 A una mezcla de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (20 mg, 0,033 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (3,47 mg, 0,033 mmol, 10 %) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 1 h. Los análisis por LCMS y TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0.3) mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (3,91 mg, 7,83 μmol, rendimiento del 23,97 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 9,01 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 493,1 (M+H).

10 Ejemplo 30: 1-(2-(Difluorometil)-4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



15

Etapa 1: 4-Bromo-2-(difluorometil)-1-nitrobenzoceno



20

A una solución de 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (0,5 g, 2,174 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DAST (0,431 ml, 3,26 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta. Después de 2 h, el análisis por TLC (EP/AE = 3/1) mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se vertió en hielo. La mezcla resultante se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para dar 4-bromo-2-(difluorometil)-1-nitrobenzoceno (0,5 g, 1,936 mmol, rendimiento del 89 %), con: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12-8,09 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,51-7,24 (m, 1H).

25

Etapa 2: 4-Bromo-2-(difluorometil)anilina



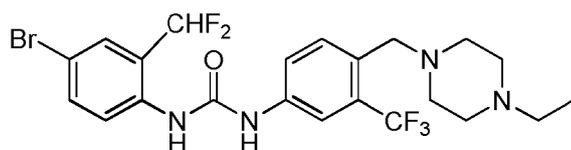
30

A una solución de 4-bromo-2-(difluorometil)-1-nitrobenzoceno (0,5 g, 1,984 mmol) y cinc (1,297 g, 19,84 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió NH₄Cl (1,061 g, 19,84 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante una noche. Después, el análisis por TLC (EP/AE = 3/1) mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el residuo, que se disolvió en AE (60 ml) y se lavó con H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 3/1) para producir un sólido de color amarillo de 4-bromo-2-(difluorometil)anilina (0,26 g, 0,713 mmol, rendimiento del 36,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,69-6,41 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,07 (s a, 2H); ES-LCMS m/z 221,9, 224,0 (M+H).

35

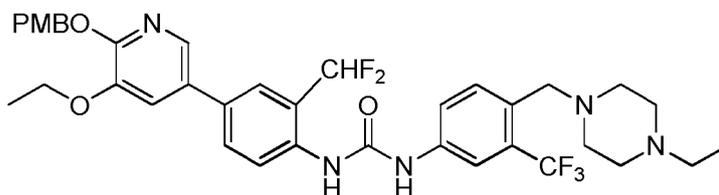
40

Etapa 3: 1-(4-Bromo-2-(difluorometil)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



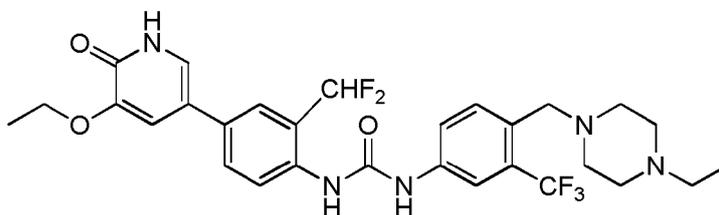
A una solución de 4-bromo-2-(difluorometil)anilina (100 mg, 0,450 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (46,8 mg, 0,158 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después de 30 min, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para dar 4-bromo-2-(difluorometil)-1-isocianatobenceno (110 mg, 0,417 mmol, rendimiento del 93 %). A una solución de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (153 mg, 0,532 mmol), Et₃N (0,124 ml, 0,887 mmol) y DMAP (10,84 mg, 0,089 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de 4-bromo-2-(difluorometil)-1-isocianatobenceno (110 mg, 0,444 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para producir un sólido de 1-(4-bromo-2-(difluorometil)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (130 mg, 0,172 mmol, rendimiento del 38,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,03-6,76 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,96 (m, 8H), 1,30 (m, 3H); ES-LCMS m/z 535,1, 537,1 (M+H).

Etapas 4: 1-(2-(Difluorometil)-4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



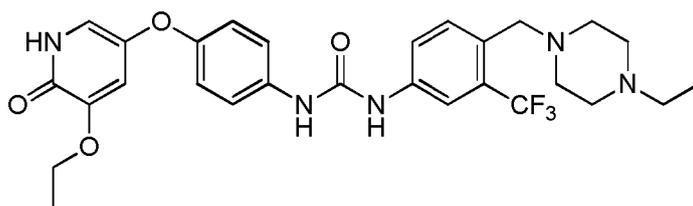
Una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (72,0 mg, 0,187 mmol), 1-(4-bromo-2-(difluorometil)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (100 mg, 0,187 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (15,25 mg, 0,019 mmol) y Cs₂CO₃ (122 mg, 0,374 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (3,00 ml) se agitó a 110 °C durante 15 min. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para producir 1-(2-(difluorometil)-4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (60 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 33,8 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95-7,88 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,67-7,50 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,65 (m, 2H), 3,56-3,55 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 8H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 714,3 (M+H).

Etapas 5: 1-(2-(Difluorometil)-4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

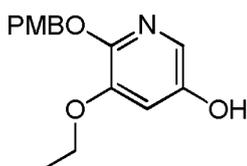


Una solución de 1-(2-(difluorometil)-4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (60 mg, 0,084 mmol) en HCl en MeOH (10 ml, 175 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir un sólido de color blanco de diclorhidrato de 1-(2-(difluorometil)-4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (21,83 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 39,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 3H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,10-5,83 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 4H), 3,72-3,26 (m, 8H), 3,12 (m, 2H), 1,49 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 594,2 (M+H).

Ejemplo de REFERENCIA 31: 1-(4-((5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Etapa 1: 5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-ol



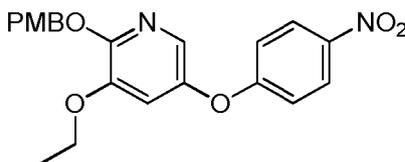
5

A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2 g, 5,19 mmol) y NaHCO_3 (3,05 g, 36,3 mmol) en acetona (60 ml) y agua (60 ml) se le añadió gota a gota dihidrato (3,12 g, 26,0 mmol) a 0 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3/1) para dar un sólido de color amarillo de 5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-ol (1,3 g, 4,72 mmol, rendimiento del 91 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 276,1 (M+H).

10

15

Etapa 2: 3-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4-nitrofenoxi)piridina



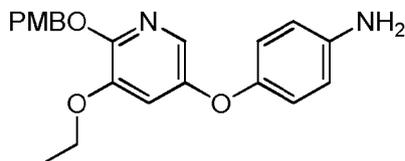
20

Una solución de 5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-ol (0,3 g, 1,090 mmol), 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (0,161 g, 1,144 mmol) y K_2CO_3 (0,301 g, 2,179 mmol) en MeCN (30 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5/1) para producir un sólido de color amarillo de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4-nitrofenoxi)piridina (0,39 g, 0,924 mmol, rendimiento del 85 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 397,1 (M+H).

25

30

Etapa 3: 4-((5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)oxi)anilina



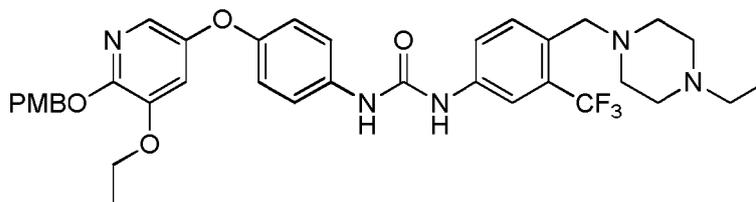
A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4-nitrofenoxi)piridina (390 mg, 0,981 mmol) y cinc (642 mg, 9,81 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió NH_4Cl (525 mg, 9,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 2/1) para dar 4-((5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)oxi)anilina (250 mg, 0,646 mmol, rendimiento del 65,9 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36-7,34 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 3H), 6,79 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 6,77-6,71 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 367,0 (M+H).

35

40

45 Etapa 4: 1-(4-((5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-

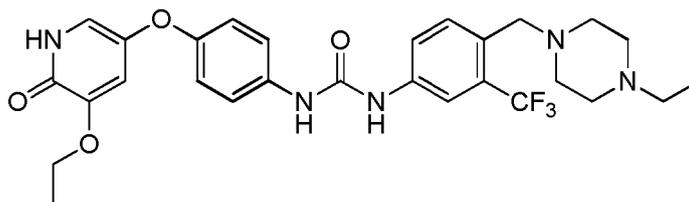
(trifluorometil)fenil)urea



- 5 A una solución de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (60 mg, 0,209 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (21,69 mg, 0,073 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después de 30 min, el análisis por TLC (EP/AE = 3/1) mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color pardo de 1-etil-4-(4-isocianato-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (65 mg, 0,197 mmol, rendimiento del 94 %). A una solución de 4-((5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)oxi)anilina (50 mg, 0,136 mmol) y Et₃N (44 mg, 0,4 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de 1-etil-4-(4-isocianato-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (64,1 mg, 0,205 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se lavó con H₂O. El residuo se purificó por TLC preparativa para producir un sólido de color blanco de 1-(4-((5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (50 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 51,2 %):
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 5H), 6,99-6,95 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,31-2,65 (m, 8H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 680,1 (M+H).

Etapa 5: 1-(4-((5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

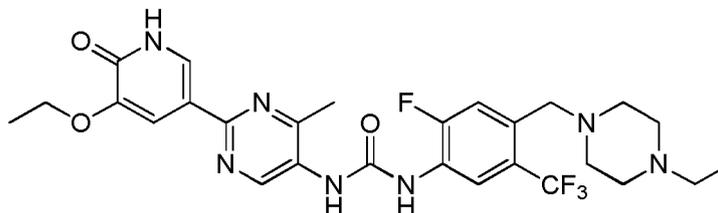
20



- Una solución de 1-(4-((5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (50 mg, 0,074 mmol) en HCl en MeOH (5 ml, 20,00 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar un aceite incoloro de diclorhidrato de 1-(4-((5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (34,97 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 74,0 %):
- 25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,46-7,44 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,70-3,47 (m, 8H), 3,30-3,19 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 6H); ES-LCMS m/z 560,2 (M+H).
- 30

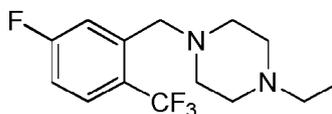
Ejemplo 32: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

35



Etapa 1: 1-Etil-4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina

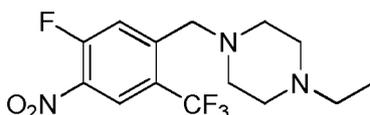
40



Una solución de 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído (2 g, 10,41 mmol) y 1-etilpiperazina (1,783 g, 15,62 mmol) en DCM (60 ml) se agitó a 20 °C. Después de 2 h, se añadió NaBH(OAc)₃ (6,62 g, 31,2 mmol). La mezcla resultante se

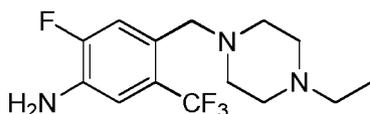
agitó a 20 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se disolvió en H₂O (30 ml) y se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ ac. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrarse, el filtrado se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 0 a 20/1) para producir un aceite de color amarillo de 1-etil-4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (3 g, 8,74 mmol, rendimiento del 84 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24 (s a, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,77 (s a, 4H), 1,34 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 291,1 (M+H).

Etapa 2: 1-Etil-4-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina



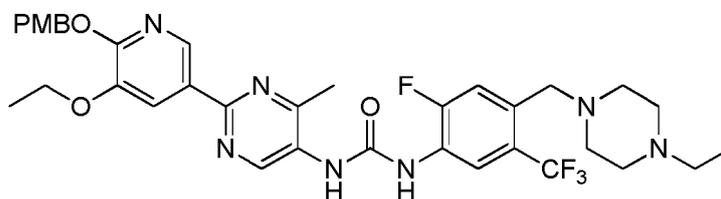
A una solución de 1-etil-4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (3 g, 10,33 mmol) en H₂SO₄ (6 ml, 113 mmol) se le añadió ácido nítrico (0,716 g, 11,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después, el análisis por TLC (EP/AE = 10/1) mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se ajustó a pH 8 con NaOH ac. y se extrajo con AE (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml). Después, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo de 1-etil-4-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (2,2 g, 6,56 mmol, rendimiento del 63,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 10H), 1,14 - 1,10 (m, 3H); ES-LCMS m/z 336,1 (M+H).

Etapa 3: 4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina



A una solución de 1-etil-4-(5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)bencil)piperazina (2,2 g, 6,56 mmol) y cinc (4,29 g, 65,6 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió en porciones NH₄Cl (3,51 g, 65,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró, que se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil A: agua con solución al 0,05 % de NH₃-H₂O/ Fase móvil B: MeCN/ Caudal: 80 ml/min/ Detección: UV 220 nm / 254 nm/ Columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm, 10 um/ Temperatura de la columna: TA/ Descripción del Perfil del Gradiente: 40-70(B%)) para producir un sólido de color amarillo de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,7 g, 2,265 mmol, rendimiento del 34,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,31 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,74 - 2,15 (m, 10H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 306,1 (M+H).

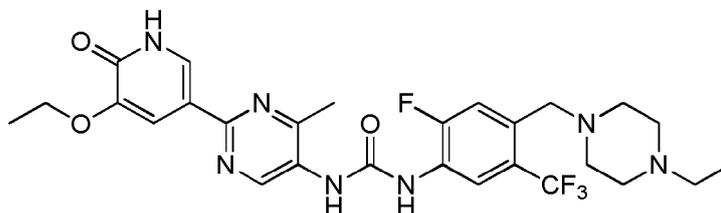
Etapa 4: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



Una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (300 mg, 0,759 mmol), 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (232 mg, 0,759 mmol), DPPA (313 mg, 1,138 mmol) y Et₃N (0,159 ml, 1,138 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 70 °C en una atmósfera de N₂ durante 12 h. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se distribuyó entre AE (30 ml) y H₂O (20 ml) y se extrajo con AE (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto, que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15/1, F_r = 0,4) para producir un sólido de color pardo de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (200 mg, 0,272 mmol, rendimiento del 35,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,18 (m, 3H), 3,04 - 2,87 (m, 4H), 2,83 - 2,52 (m, 7H), 1,44 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 - 1,20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 578,2 (M+H-PMB).

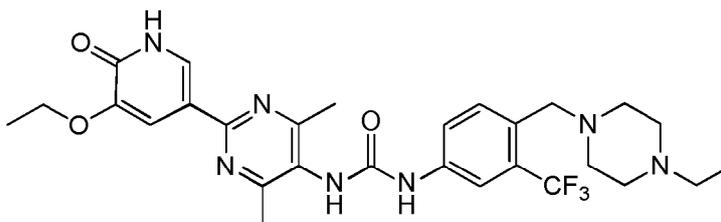
Etapa 5: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil)urea



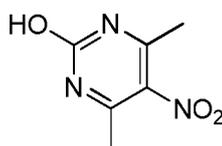
- 5 Una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (200 mg, 0,287 mmol) en TFA en DCM (5 ml, 3,72 mmol) se agitó a 25 °C. Después de 0,5 h, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN y se ajustó a pH 8 con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. La mezcla se concentró, y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson GX 281/ Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 μm / Temperatura de la columna: 30 °C / Fase móvil: A: agua con solución B de amoníaco al 0,05 %: MeCN/ Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 40-70(B%)). Después de la liofilización, se obtuvo un sólido de color blanco de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (40 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 24,16 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,78 - 2,38 (m, 13H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 578,3 (M+H).

Ejemplo 33: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



20

Etapa 1: 4,6-Dimetil-5-nitropirimidin-2-ol

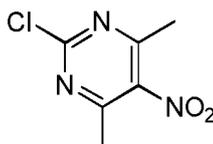


25

- A una solución de 4,6-dimetilpirimidin-2-ol (3 g, 24,17 mmol) en ácido sulfámico (10 ml, 24,17 mmol) se le añadió ácido nítrico (1,620 ml, 36,2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se añadió a NaOH ac. a 0 °C y se ajustó a pH 8. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró y sal. La mezcla se suspendió en MeOH (200 ml) y se filtró. El filtrado se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 30/1 a 10/1) para producir un sólido de color amarillo de 4,6-dimetil-5-nitropirimidin-2-ol (1,6 g, 8,99 mmol, rendimiento del 37,2 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2,51 (s, 6H); ES-LCMS m/z 170,1 (M+H).

30

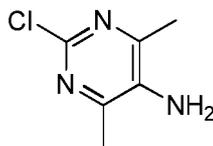
Etapa 2: 2-Cloro-4,6-dimetil-5-nitropirimidina



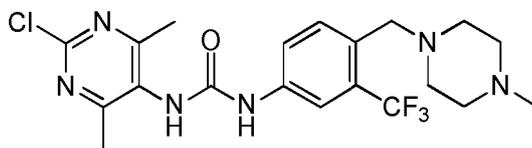
35

- A una solución de 4,6-dimetil-5-nitropirimidin-2-ol (0,5 g, 2,96 mmol) en POCl_3 (5 ml, 53,8 mmol) se le añadió *N,N*-dimetilaniлина (0,036 g, 0,296 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se añadió a agua enfriada con hielo y se ajustó a pH 8 con Na_2CO_3 ac. La mezcla se filtró. La torta se secó y se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 3/1) para producir 2-cloro-4,6-dimetil-5-nitropirimidina (130 mg, 0,606 mmol, rendimiento del 20,52 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2,54 (s, 6H); ES-LCMS m/z 188,1 (M+H).

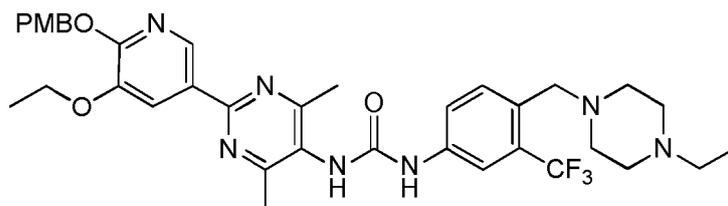
40

Etapa 3: 2-Cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-amina

5 A una solución de 2-cloro-4,6-dimetil-5-nitropirimidina (130 mg, 0,693 mmol) y cinc (45,3 mg, 0,693 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NH₄Cl (37,1 mg, 0,693 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 3/1) para producir un sólido de color blanco de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-amina (80 mg, 0,508 mmol, rendimiento del 73,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,33 (s, 6H).

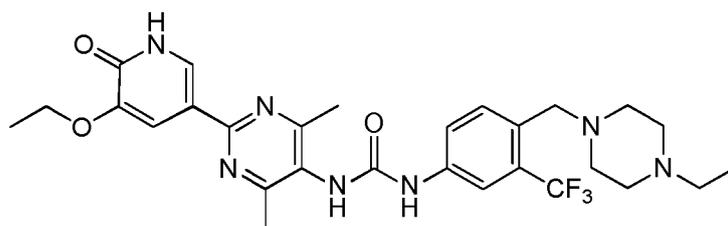
Etapa 4: 1-(2-Cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

15 A una solución de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-amina (50 mg, 0,317 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (33,0 mg, 0,111 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para dar 2-cloro-5-isocianato-4,6-dimetilpirimidina (50 mg, 0,257 mmol, rendimiento del 81 %). A una solución de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (94 mg, 0,327 mmol) y Et₃N (0,114 ml, 0,817 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de 2-cloro-5-isocianato-4,6-dimetilpirimidina (50 mg, 0,272 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (80 mg, 0,167 mmol, rendimiento del 61,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,04 (m, 8H), 2,49 (m, 8H), 1,37 (m, 3H); ES-LCMS m/z 471,0 (M+H).

Etapa 5: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

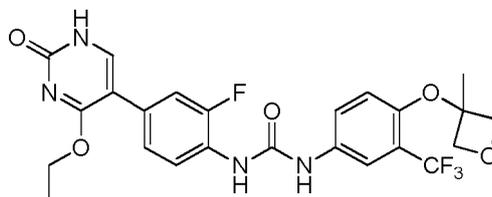
35 Una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (40,9 mg, 0,106 mmol), 1-(2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (50 mg, 0,106 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (8,67 mg, 10,62 μmol) y Cs₂CO₃ (69,2 mg, 0,212 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a 110 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se disolvió en AE (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (20 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 22,77 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,81-2,62 (m, 10H), 2,53 (s, 6H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 694,2 (M+H).

Etapa 6: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

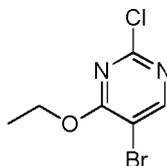


Una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (40 mg, 0,058 mmol) en HCl en MeOH (10 ml, 175 mmol) se agitó a 20 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar triclorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (7,79 mg, 10,92 μ mol, rendimiento del 18,94 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 4,19-4,13 (m, 4H), 3,68-3,47 (m, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 574,2 (M+H).

Ejemplo 34: 1-(4-(4-Etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

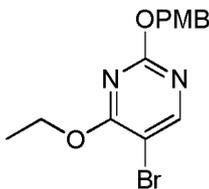


Etapa 1: 5-Bromo-2-cloro-4-etoxipirimidina



Se añadió sodio recién cortado (0,202 g, 8,78 mmol) a EtOH (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C. Después de que desapareciera el sodio, a la mezcla se le añadió 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (2 g, 8,78 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color blanco de 5-bromo-2-cloro-4-etoxipirimidina (2 g, 6,22 mmol, rendimiento del 70,9 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 4,54-4,49 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 236,9, 238,9 (M+H).

Etapa 2: 5-Bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina



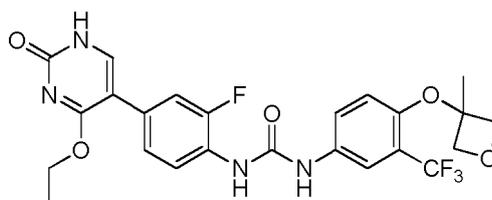
A una solución de (4-metoxifenil)metanol (0,640 g, 4,63 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH (0,202 g, 5,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta. Después de 30 min, se añadió 5-bromo-2-cloro-4-etoxipirimidina (1 g, 4,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice para dar 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina (180 mg, 0,425 mmol, rendimiento del 10,08 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338,9, 340,9 (M+H).

Etapa 3: 1-(4-(4-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



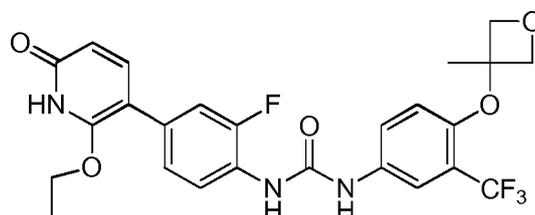
5 Una solución de 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina (100 mg, 0,295 mmol), ácido (3-fluoro-4-(3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)borónico (126 mg, 0,295 mmol), PdCl₂(dppf) (21,57 mg, 0,029 mmol) y Cs₂CO₃ (192 mg, 0,590 mmol) en 1,4-Dioxano (9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 110 °C durante 15 min en el microondas. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La
10 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 2/1) para dar un aceite de 1-(4-(4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (70 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 29,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 6,92 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,89 (m,
15 2H), 4,63-4,53 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,39 (m, 3H); ES-LCMS m/z 643,1 (M+H).

Etapa 4: 1-(4-(4-Etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

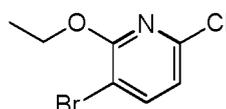


20 Una solución de 1-(4-(4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (40 mg, 0,062 mmol) en TFA en DCM (5 ml, 7,44 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se ajustó a pH 8 con K₂CO₃ ac.
25 El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para producir un sólido de color blanco de 1-(4-(4-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (18 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 55,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93-4,91 (m, 2H), 4,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,52-4,47 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 523,2 (M+H).

Ejemplo 35: 1-(4-(2-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



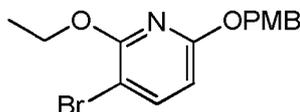
Etapa 1: 3-Bromo-6-cloro-2-etoxipiridina



40 Se añadió sodio recién cortado (0,101 g, 4,41 mmol) a EtOH (50 ml). La mezcla resultante se agitó a ta. Después de que el sólido se disolviera, se añadió 3-bromo-2,6-dicloropiridina (1 g, 4,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La

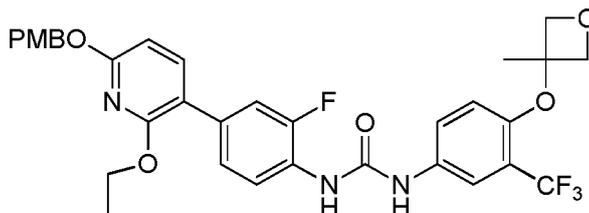
capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 20/1) para producir un sólido de color blanco de una mezcla de 3-bromo-2-cloro-6-etoxipiridina, 3-bromo-2,6-dietoxipiridina y 3-bromo-6-cloro-2-etoxipiridina (930 mg, 3,85 mmol, rendimiento del 87 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 235,9, 237,9 (M+H).

Etapa 2: 3-Bromo-2-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridina



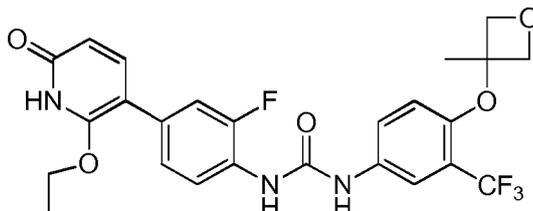
A una solución de (4-metoxifenil)metanol (257 mg, 1,861 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (135 mg, 3,38 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta. Después de 0,5 h, se añadió 3-bromo-6-cloro-2-etoxipiridina (400 mg, 1,691 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice y HPLC quiral para producir un sólido de color blanco de 3-bromo-2-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridina (100 mg, 0,296 mmol, rendimiento del 17,48 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,88 (dd, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 2H), 6,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338,0, 340,0 (M+H).

Etapa 3: 1-(4-(2-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Una solución de 3-bromo-2-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridina (30 mg, 0,089 mmol), ácido (3-fluoro-4-(3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)borónico (45,6 mg, 0,106 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (7,24 mg, 8,87 μmol) y Cs_2CO_3 (57,8 mg, 0,177 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a 110 °C en el microondas durante 15 min. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se extrajo con AE (20 ml) y se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 3/1) para producir un sólido de color blanco de 1-(4-(2-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (30 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 49,5 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 642,2 (M+H).

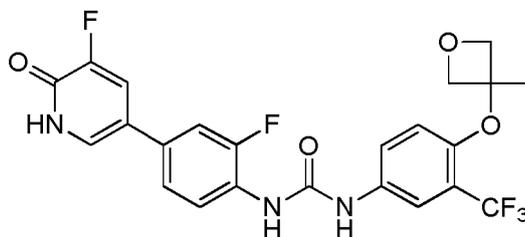
Etapa 4: 1-(4-(2-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



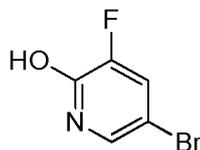
Una solución de 1-(4-(2-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (30 mg, 0,047 mmol) en TFA en DCM (5 ml, 3,72 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se ajustó a pH 7 con Na_2CO_3 ac. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir un sólido de color blanco de 1-(4-(2-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (3 mg, 5,70 μmol , rendimiento del 12,20 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H),

7,36 (dd, $J = 12,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,90-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,38-4,33 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 522,0 (M+H).

- 5 Ejemplo 36: 1-(2-Fluoro-4-(5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

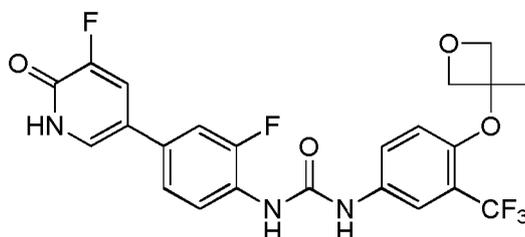


- 10 Etapas 1: 5-Bromo-3-fluoropiridin-2-ol



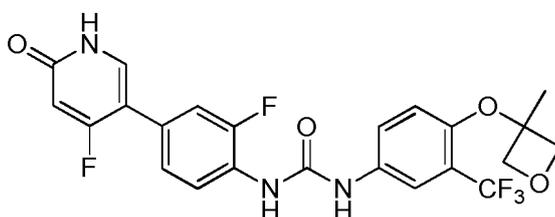
- 15 Una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-metoxipiridina (300 mg, 1,456 mmol) en HBr ac. (5 ml, 48%) se agitó a 80 °C durante una noche. Después, el análisis por TLC (DCM/MeOH = 10/1) mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color blanquecino de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-ol (0,2 g, 1,042 mmol, rendimiento del 71,5 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (dd, $J = 10,0$, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,4$, 1,6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 192,0; 193,9 (M+H).

- 20 Etapas 2: 1-(2-Fluoro-4-(5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

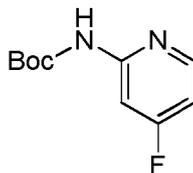


- 25 Una solución de 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (300 mg, 0,588 mmol), 5-bromo-3-fluoropiridin-2-ol (135 mg, 0,705 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (48,0 mg, 0,059 mmol) y Cs_2CO_3 (575 mg, 1,764 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 110 °C en el microondas durante 15 min. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se disolvió en H_2O (20 ml) y se extrajo con AE (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) y HPLC preparativa (condiciones neutras) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-fluoro-4-(5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 2,75 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 2H), 4,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,75 (s, 3H); ES-LCMS m/z 496,0 (M+H).

- 35 Ejemplo 37: 1-(2-Fluoro-4-(4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



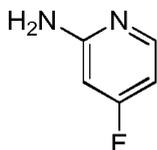
40

Etapa 1: (4-Fluoropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

- 5 Una solución de diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,072 g, 0,152 mmol), 2-cloro-4-fluoropiridina (1 g, 7,60 mmol), carbamato de *terc*-butilo (4,45 g, 38,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,070 g, 0,076 mmol) y Cs₂CO₃ (12,39 g, 38,0 mmol) en THF (80 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se lavó con H₂O (100 ml) y se extrajo con AE (100 ml). La capa orgánica se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna para dar (4-fluoropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,3 g, 5,55 mmol, rendimiento del 73,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro:
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20-8,16 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 1,52 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 213,1 (M+H).

Etapa 2: 4-Fluoropiridin-2-amina

15



- Una solución de (4-fluoropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,7 g, 3,30 mmol) en HCl en MeOH (50 ml, 200 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por TLC mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de clorhidrato de 4-fluoropiridin-2-amina (0,5 g, 3,20 mmol, rendimiento del 97 %):
- 20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 134,9 (M+Na).

Etapa 3: 5-Bromo-4-fluoropiridin-2-amina

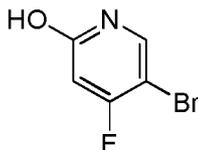
25



- A una suspensión de 4-fluoropiridin-2-amina (0,6 g, 4,04 mmol) en MeCN (20 ml) se le añadió Et₃N (0,563 ml, 4,04 mmol). Todo el sólido se disolvió. Después, se añadió NBS (0,719 g, 4,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante una noche. El análisis por LCMS solo mostró el 50 % de producto. Se añadió NBS (0,719 g, 4,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 3/1) para producir un sólido de color blanquecino de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (0,3 g, 1,319 mmol, rendimiento del 32,7 %):
- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H); ES-LCMS *m/z* 192,9 (M+H).
- 35

Etapa 4: 5-Bromo-4-fluoropiridin-2-ol

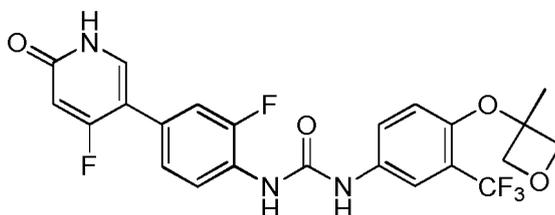
40



- Se mezcló 5 -bromo-4-fluoropiridin-2-amina (100 mg, 0,524 mmol) con una solución acuosa al 50 % de H₃PO₂ (691 mg, 5,24 mmol) y agua (3 ml). La mezcla se enfrió a aproximadamente 2 °C y se añadió una solución de NaNO₂ (43,3 mg, 0,628 mmol) en agua (1 ml) con agitación vigorosa manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a una temperatura más baja y después durante 12 h más a ta. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. La torta se secó y se concentró para dar un aceite de color amarillo de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-ol (80 mg,
- 45

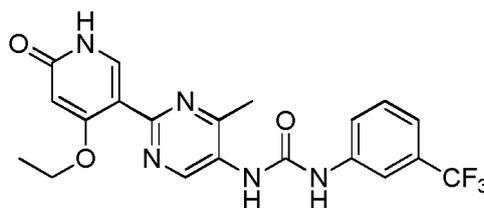
0,417 mmol, rendimiento del 80 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H); ES-LCMS m/z 191,9, 193,9 (M+H).

5 Etapa 5: 1-(2-Fluoro-4-(4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

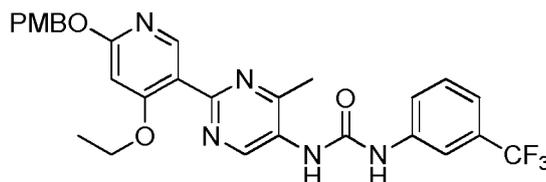


10 Una solución de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-ol (40 mg, 0,208 mmol), ácido (3-fluoro-4-(3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)borónico (107 mg, 0,250 mmol), Cs_2CO_3 (136 mg, 0,417 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15,24 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a 110°C durante 15 min. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en AE (20 ml) y se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para dar 1-(2-fluoro-4-(4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (2,88 mg, 5,81 μmol , rendimiento del 2,79 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 496,1 (M+H).

20 Ejemplo 38: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

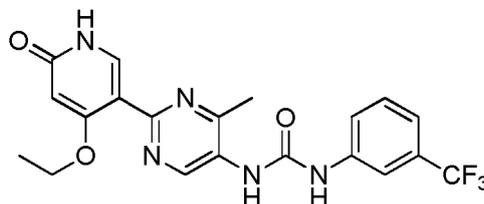


25 Etapa 1: 1-(2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



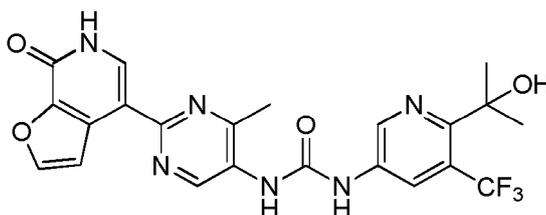
30 A una solución de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol) y Et_3N (0,053 ml, 0,379 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió DPPA (84 mg, 0,303 mmol). Después de 10 min, se añadió 3-(trifluorometil)anilina (61,1 mg, 0,379 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (10 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 7,14 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 554,1 (M+H).

40 Etapa 2: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

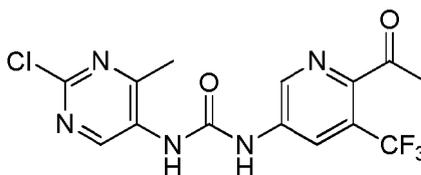


Una solución de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (10 mg, 0,018 mmol) en HCl en MeOH (2 ml, 8,00 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DB /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 30-60(B%)). Después de la liofilización, se obtuvo un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (3 mg, 6,23 µmol, rendimiento del 34,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 434,1 (M+H).

Ejemplo 39: 1-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(4-metil-2-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-5-il)urea

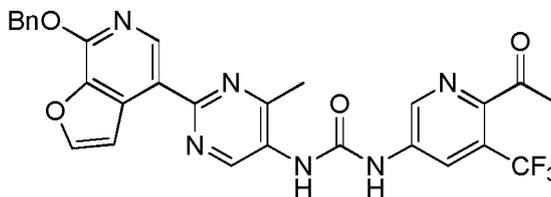


Etapas 1: 1-(6-Acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea



A una solución de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (65 mg, 0,453 mmol) en THF (5 ml) se le añadió trifosgeno (53,7 mg, 0,181 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C. Después de 30 min, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para producir 2-cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina (70 mg, 0,397 mmol, rendimiento del 88 %). A una solución de 1-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)etanona (75 mg, 0,367 mmol) y Et₃N (0,154 ml, 1,102 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de 2-cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina (68,5 mg, 0,404 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en AE y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó, se concentró, y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para producir un sólido de color amarillo de 1-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea (50 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 36,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); ES-LCMS m/z 374,0 (M+H).

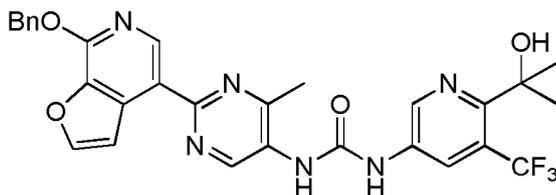
Etapas 2: 1-(6-Acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(7-(benciloxi)furo[2,3-c]piridin-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



Una solución de 7-(benciloxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)furo[2,3-c]piridina (56,4 mg, 0,161 mmol), 1-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea (60 mg, 0,161 mmol), PdCl₂(dppf) (11,75 mg, 0,016 mmol) y Cs₂CO₃ (105 mg, 0,321 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 110 °C en el microondas durante 15 min. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en AE (30 ml) y se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 1/1) para producir un sólido de color pardo de 1-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(7-(benciloxi)furo[2,3-c]piridin-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (60 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 66,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,97-8,92 (m, 2H), 8,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); ES-LCMS m/z 563,0 (M+H).

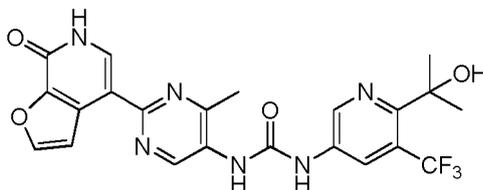
Etapas 3: 1-(2-(7-(Benciloxi)furo[2,3-c]piridin-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-

(trifluorometil)piridin-3-il)urea



- 5 A una solución de 1-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-(7-(benciloxi)furo[2,3-c]piridin-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il)urea (60 mg, 0,107 mmol) en THF (5 ml) se le añadió cloruro de metilmagnesio (0,356 ml, 1,067 mmol) a 20 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró, y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para producir 1-(2-(7-(benciloxi)furo[2,3-c]piridin-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (30 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 47,8 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,60 (s, 6H); ES-LCMS m/z 579,1 (M+H).

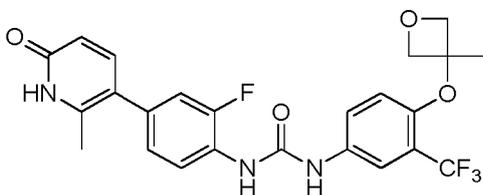
- 15 Etapa 4: 1-(6-(2-Hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(4-metil-2-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-5-il)urea



- 20 Una solución de 1-(2-(7-(benciloxi)furo[2,3-c]piridin-4-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (15 mg, 0,026 mmol) y Pd/C (10 mg, 10 %) en MeOH (5 ml) se agitó a 20 °C en una atmósfera de H₂. Después de 0,5 h, el análisis por TLC (DCM/MeOH = 20/1) mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró, y se purificó por HPLC preparativa (en condiciones neutras)

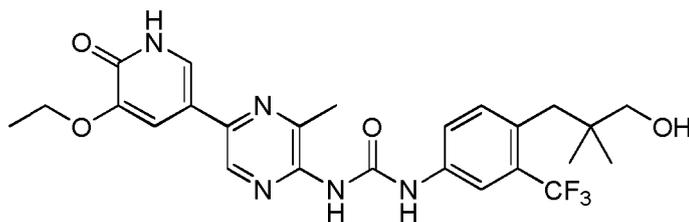
- 25 para producir un sólido de color blanco de 1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(4-metil-2-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-5-il)urea (3,29 mg, 6,74 μmol, rendimiento del 26,0 %) ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); ES-LCMS m/z 489,1 (M+H).

- 30 Ejemplo 40: 1-(2-Fluoro-4-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



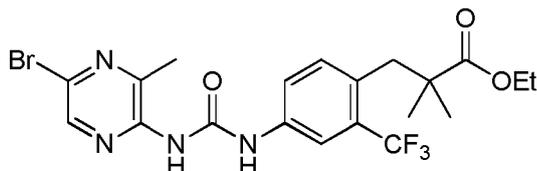
- 35 Una solución de 5-bromo-6-metilpiridin-2-ol (17,69 mg, 0,094 mmol), 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (40 mg, 0,078 mmol), PdCl₂(dppf) (5,74 mg, 7,84 μmol) y Cs₂CO₃ (51,1 mg, 0,157 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 110 °C en el microondas durante 15 min. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se disolvió en AE (20 ml) y se lavó con H₂O (10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvo un sólido de color blanco de 1-(2-fluoro-4-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (10,21 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 26,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS m/z 492,1 (M+H).

- 45 Ejemplo 41: 1-(5-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Etapa 1: 3-(4-(3-(5-Bromo-3-metilpirazin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

5



A una solución de 5-bromo-3-metilpirazin-2-amina (200 mg, 1,064 mmol) en THF (30 ml) se le añadió trifosgeno (110 mg, 0,372 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para dar 5-bromo-2-isocianato-3-metilpirazina (220 mg, 0,977 mmol, rendimiento del 92 %). A una solución de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (270 mg, 0,934 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (112 mg, 2,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta. Después de 30 min, se añadió una solución de 5-bromo-2-isocianato-3-metilpirazina (200 mg, 0,934 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después de 2 h, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en AE (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3/1) para producir un sólido de color blanco de 3-(4-(3-(5-bromo-3-metilpirazin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (330 mg, 0,357 mmol, rendimiento del 38,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,16 (s, 6H); ES-LCMS m/z 503,0, 505,0 (M+H).

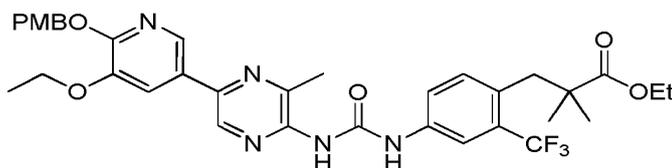
10

15

20

Etapa 2: 3-(4-(3-(5-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

25



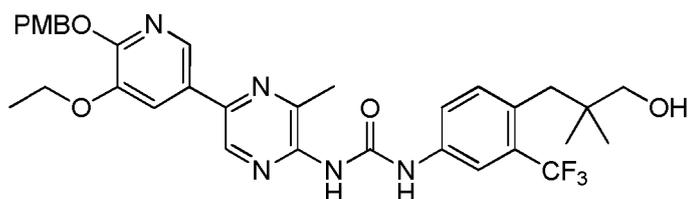
Una solución de 3-(4-(3-(5-bromo-3-metilpirazin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (240 mg, 0,477 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (184 mg, 0,477 mmol), PdCl₂(dppf) (34,9 mg, 0,048 mmol) y Cs₂CO₃ (311 mg, 0,954 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 110 °C en el microondas durante 15 min. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en AE (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 40/1) para producir un sólido de color amarillo de 3-(4-(3-(5-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (160 mg, 0,192 mmol, rendimiento del 40,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,69 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,18-4,14 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,16 (s, 6H); ES-LCMS m/z 682,2 (M+H).

30

35

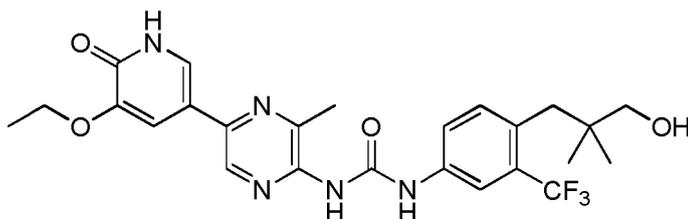
40

Etapa 3: 1-(5-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



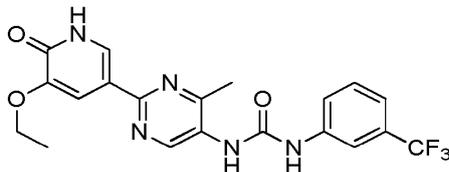
A una solución de 3-(4-(3-(5-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (80 mg, 0,117 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LAH (8,91 mg, 0,235 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se inactivó con H₂O y NaOH (al 10 %). El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (40 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 40/1) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(5-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (40 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 46,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,63 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 640,2 (M+H).

15 Etapa 4: 1-(5-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

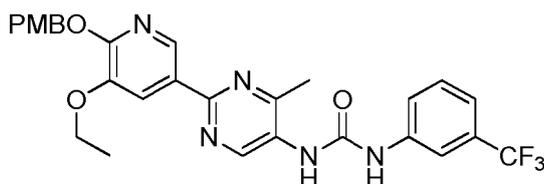


20 Una solución de 1-(5-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (40 mg, 0,063 mmol) en HCl en MeOH (10 ml, 175 mmol) se agitó a 20 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar clorhidrato de 1-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (7,06 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 20,31 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD y DMSO-*d*₆) 8,68 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,53 (m, 3H), 0,89 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 520,1 (M+H).

30 Ejemplo 42: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



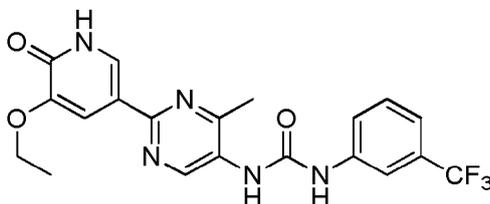
Etapa 1: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



35 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol) y Et₃N (0,053 ml, 0,379 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió DPPA (84 mg, 0,303 mmol). Después de 10 min, se añadió 3-(trifluorometil)anilina (61,1 mg, 0,379 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (60 mg,

0,108 mmol, rendimiento del 42,9 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,21-4,16 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,49-1,45 (m, 3H); ES-LCMS m/z 554,1 (M+H).

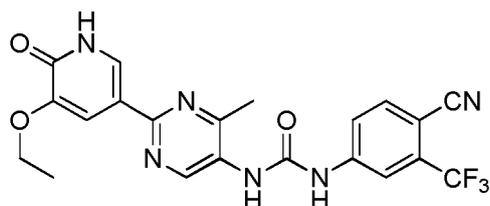
5 Etapa 2: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



10 Una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (60 mg, 0,108 mmol) en TFA en DCM (5 ml, 37,2 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DB /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 38-68(B%)). Después de la liofilización, se obtuvo un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (17 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 33,0 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 434,0 (M+H).

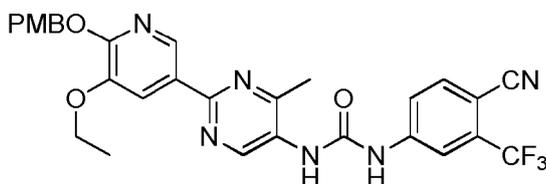
15 Ejemplo 43: 1-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

20



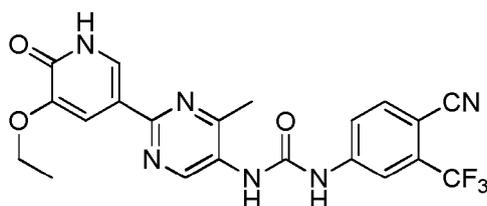
Etapa 1: 1-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

25



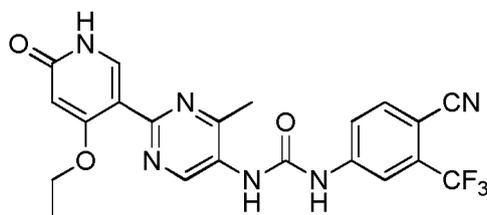
30 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (300 mg, 0,759 mmol) y Et_3N (0,159 ml, 1,138 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió DPPA (251 mg, 0,910 mmol). Después de 10 min, se añadió 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (212 mg, 1,138 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con DCM a DCM/MeOH = 20/1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 20/1, $F_r = 0,4$) se combinaron y se concentraron al vacío y el residuo se purificó de nuevo por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para producir un sólido de color pardo de 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (40 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 9,11 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), LCMS m/z 579,1 (M+H).

40 Etapa 2: 1-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

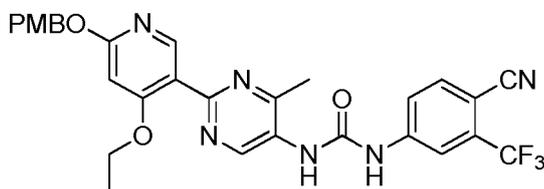


Una solución de 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (40 mg, 0,069 mmol) en TFA en DCM (3 ml, 2,232 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS
 5 mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DB /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 38-68(B%)). Después de la liofilización, se obtuvo un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (18 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 52,2 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s a, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H),
 10 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 2H), 2,43 (s a, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 459,0 (M+H).

Ejemplo 44: 1-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea
 15

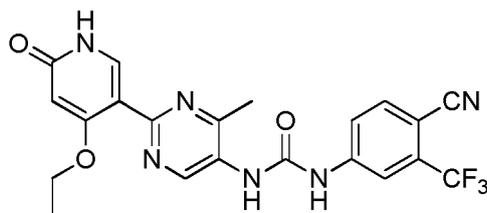


Etapa 1: 1-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



A una solución de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,506 mmol) y Et₃N (0,106 ml, 0,759 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió DPPA (167 mg, 0,607 mmol). Después de 10 min, se añadió 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (141 mg, 0,759 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para producir un sólido de color pardo de 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (30 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 10,25 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12-8,08 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 6,92-6,86 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,40 (s, 3H),
 20 1,34-1,31 (m, 3H); LCMS *m/z* 579,1 (M+H).

Etapa 2: 1-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

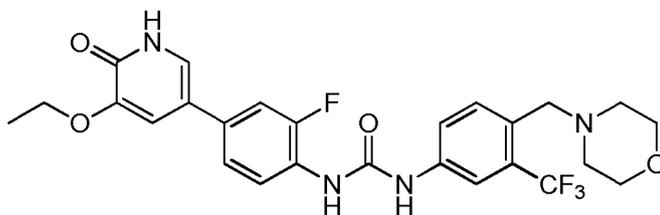


Una solución de 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (40 mg, 0,069 mmol) en HCl en MeOH (2 ml, 8,00 mmol) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS
 35 mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DB /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 28-58(B%)). Después de la liofilización, se
 40

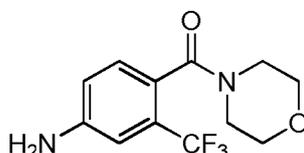
obtuvo un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 23,38 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 459,1 (M+H).

5

Ejemplo 45: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



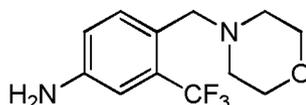
10 Etapa 1: (4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona



15 Una solución de ácido 4-amino-2-(trifluorometil)benzoico (1 g, 4,87 mmol), morfolina (0,637 g, 7,31 mmol), EDC (1,402 g, 7,31 mmol), HOBt (1,120 g, 7,31 mmol) y DIEA (2,55 ml, 14,62 mmol) en DCM (60 ml) se agitó a 25 °C. Después de 2 h, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1) para dar un aceite incoloro of (4-amino-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (1,3 g, 4,59 mmol, rendimiento del 94 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 6H), 3,58-3,53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 275,1 (M+H).

20

Etapa 2: 4-(Morfolinometil)-3-(trifluorometil)anilina



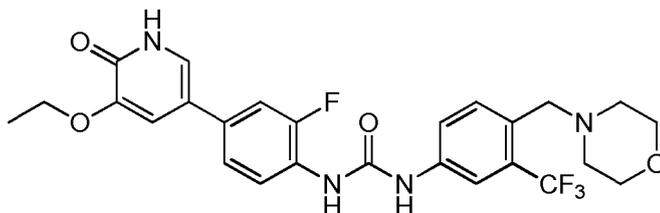
25

A una solución de (4-amino-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (0,8 g, 2,92 mmol) en THF (50 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (8,75 ml, 8,75 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una noche. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se inactivó con MeOH y se agitó a 70 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color amarillo claro de 4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)anilina (0,8 g, 1,784 mmol, rendimiento del 61,2 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H); ES-LCMS m/z 261,1 (M+H).

30

Etapa 3: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

35

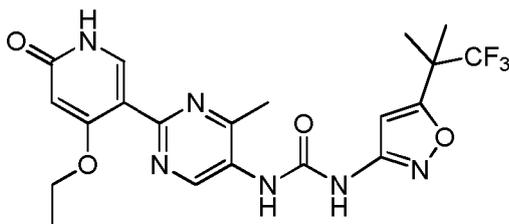


A una solución de 4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroanilina (100 mg, 0,271 mmol) y Et_3N (0,038 ml, 0,271 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió trifosgeno (28,2 mg, 0,095 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C en una atmósfera de N_2 . Después de 30 min, el análisis por TLC (EP/AE = 3/1) mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para producir 3-etoxi-5-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (100 mg, 0,254 mmol, rendimiento del 93 %). A una solución de 4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)anilina (117 mg, 0,394 mmol) y Et_3N (0,110 ml, 0,789 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de 3-etoxi-5-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (100 mg, 0,263 mmol) en THF

40

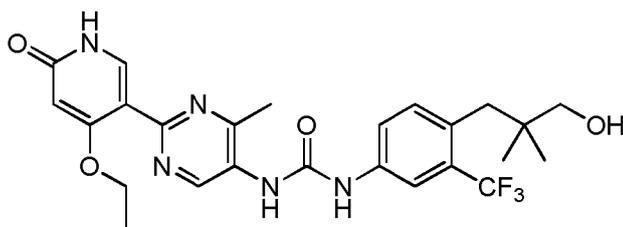
(20 ml) a 80 °C en una atmósfera de N₂. Después, el análisis por LC-MS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró, y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15/1) and HPLC preparativa para producir un sólido de color rosa de clorhidrato de 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (23,07 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 15,13 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,19-4,13 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 535,2 (M+H).

Ejemplo 46: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (Compuesto A)

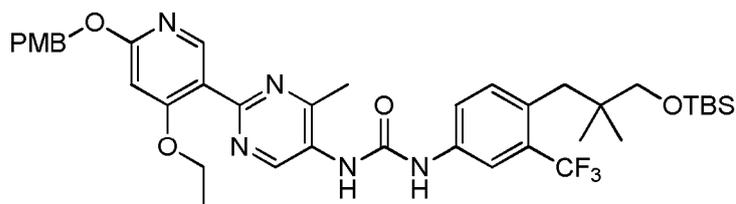


A una mezcla de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadieron Et₃N (0,38,4 mg, 0,379 mmol) y DMAP (3,09 mg, 0,025 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, se añadió DPPA (104 mg, 0,379 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (49,1 mg, 0,253 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, *F_r* = 0,5) para dar 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (20 mg), a la que se le añadió TFA (20 ml, al 10 % en DCM) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson GX 281; Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 μm; Fase móvil A: Agua (solución de amoníaco al 0,05 %); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: 36-66(B%); Caudal: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 10 min) para dar un sólido de color blanco de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (1,83 mg, 3,92 μmol, rendimiento del 1,551 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,11 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS (*m/z*): 467,1 (M+H).

Ejemplo 47: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



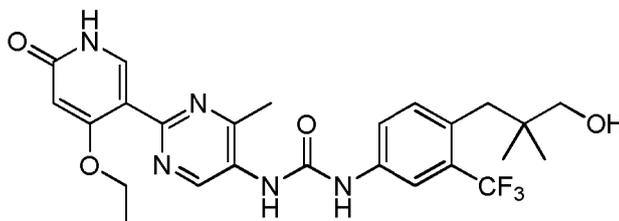
Etapa 1: 1-(4-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



A una solución de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,2 g, 0,506 mmol) en dioxano (5 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadieron Et₃N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (0,167 g, 0,607 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina (0,146 g, 0,405 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano (1 ml). La solución de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, *F_r* = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-

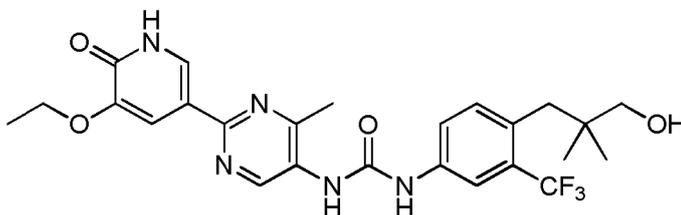
metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (40 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 10,5 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,74 (s, 6H), 0,01 (s, 6H); ES-LCMS m/z 754,3 (M+H).

5 Etapa 2: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

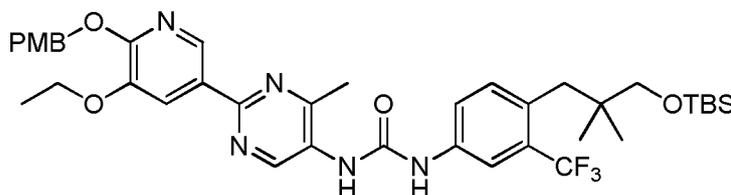


10 A una solución de 1-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (40 mg, 0,053 mmol) en DCM (3 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 12-42(B%)) para producir un sólido de color blanco de clorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (10,12 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 34,2 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, $R_f = 0,4$): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS m/z 520,1 (M+H).

20 Ejemplo 48: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

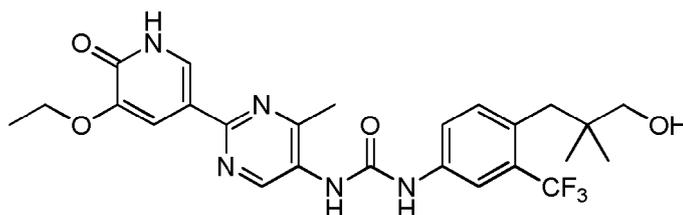


25 Etapa 1: 1-(4-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



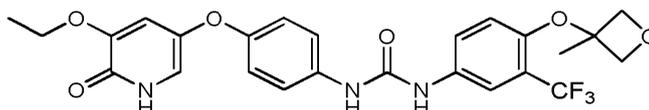
30 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,1 g, 0,253 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) agitada en una atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadieron Et_3N (0,053 ml, 0,379 mmol) y DPPA (0,084 g, 0,303 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de 4-(3-((*tert*butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina (0,091 g, 0,253 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano. La solución de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 3 h. Después, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, $R_f = 0,6$) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-(3-((*tert*butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (80 mg, 0,106 mmol, rendimiento del 42,0 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,88 (s a, 1H), 6,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,44 (s a, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,74 (s, 6H), 0,00 (s, 6H).

45 Etapa 2: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

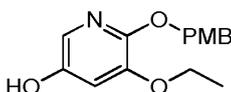


5 A una solución de 1-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (80 mg, 0,106 mmol) en DCM (2 ml) agitada en una atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 x 25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Descripción del Perfil del Gradiente: 34-64(B%)) para dar un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (29,96 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 49,3 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS m/z 520,1 (M+H).

15 Ejemplo de REFERENCIA 49: 1-(4-((5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

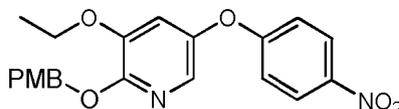


20 Etapa 1: 5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-ol



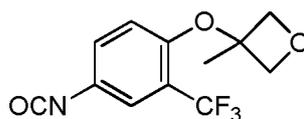
25 A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,1 g, 2,86 mmol) y NaHCO₃ (1,679 g, 19,99 mmol) en acetona (15 ml) y agua (5,00 ml) agitada al aire a 0 °C se le añadió gota a gota H₂O₂ (0,971 g, 8,57 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. A la solución se le añadió una solución saturada de NaHSO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 1:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de 5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-ol (0,6 g, 1,744 mmol, rendimiento del 61,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,37 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,38 (a, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 276,1 (M+H).

35 Etapa 2: 3-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4-nitrofenoxi)piridina



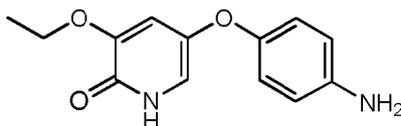
40 A una solución de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (141 mg, 0,999 mmol) y 5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-ol (250 mg, 0,908 mmol) en MeCN (20 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió Cs₂CO₃ (888 mg, 2,72 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 3:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 3:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4-nitrofenoxi)piridina (250 mg, 0,378 mmol, rendimiento del 41,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 397,1 (M+H).

45 Etapa 3: 3-(4-Isocianato-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-metiloxetano



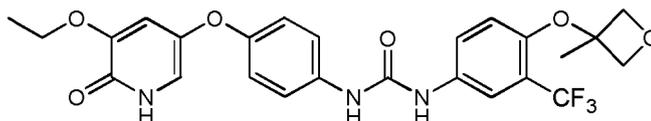
5 A una solución de 4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,405 mmol) en THF (6 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió trifosgeno (42,0 mg, 0,142 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h.

Etapa 4: 5-(4-Aminofenoxi)-3-etoxipiridin-2(1H)-ona



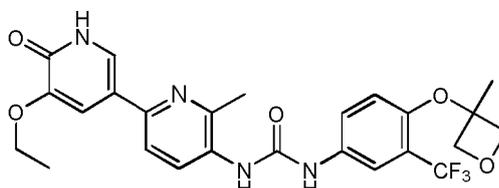
10 La mezcla de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4-nitrofenoxi)piridina (250 mg, 0,631 mmol) y Pd/C (6,71 mg, 0,063 mmol, 10 %) en MeOH (15 ml) se agitó a ta. La reacción se hidrogenó usando un H-cube® (ajustes: 20 °C, caudal) y Pd al 10 %/C como catalizador. El análisis por TLC mostró que la mezcla había finalizado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color pardo de 5-(4-aminofenoxi)-3-etoxipiridin-2(1 H)-ona (100 mg, 0,268 mmol, rendimiento del 42,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80-6,78 (m, 2H), 6,66-6,63 (m, 4H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,56 (a, 2H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 247,1 (M+H).

Etapa 5: 1-(4-((5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

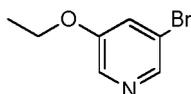


20 A una solución de 5-(4-aminofenoxi)-3-etoxipiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,406 mmol), DMAP (2,480 mg, 0,020 mmol) y Et₃N (0,170 ml, 1,218 mmol) en THF (15 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 40 °C se le añadió 3-(4-isocianato-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-metiloxetano (222 mg, 0,812 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones básicas) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(4-((5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (126,16 mg, 0,234 mmol, rendimiento del 57,5 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,89-4,83 (m, 2H), 4,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 520,1 (M+H).

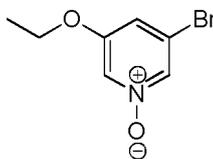
Ejemplo 50: Clorhidrato de 1-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



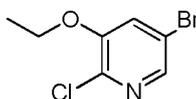
Etapa 1: 3-Bromo-5-etoxipiridina



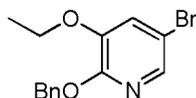
40 A una mezcla de 5-bromopiridin-3-ol (45 g, 259 mmol) en DMF (400 ml) se le añadieron K₂CO₃ (71,5 g, 517 mmol) y EtI (48,4 g, 310 mmol) a ta. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Los análisis por LCMS y TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,4) mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna para obtener 3-bromo-5-etoxipiridina (30 g, 135 mmol, rendimiento del 52,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 204 (M+2H).

Etapa 2: 1-Óxido de 3-bromo-5-etoxipiridina

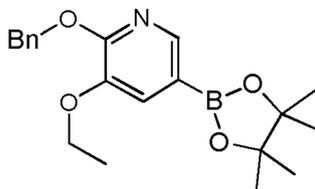
5 A una mezcla de 3-bromo-5-etoxipiridina (28 g, 139 mmol) en DCM (500 ml) se le añadió *m*-CPBA (28,7 g, 166 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 h. Los análisis por LCMS y TLC (DCM/MeOH = 40:1, F_r = 0,4) mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se lavó con NaSO_3 y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 1-óxido de 3-bromo-5-etoxipiridina (30 g, 128 mmol, rendimiento del 92 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 220 (M+2H).

Etapa 3: 5-Bromo-2-cloro-3-etoxipiridina

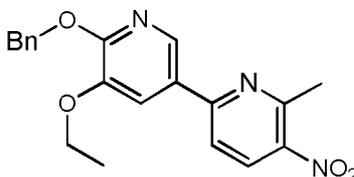
15 A una mezcla de 3-bromo-5-etoxipiridina 1-óxido (28 g, 128 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió POCl_3 (168 ml, 1798 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. Los análisis por LCMS y TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6) mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y después se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1) para dar 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina (26 g, 106 mmol, rendimiento del 82 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 238 (M+2H).

Etapa 4: 2-(Benciloxi)-5-bromo-3-etoxipiridina

20 A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina (700 mg, 2,96 mmol) en fenilmetanol (10 ml) se le añadió sodio (340 mg, 14,80 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con AE, se concentró al vacío y el residuo se purificó cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1) para dar 2-(benciloxi)-5-bromo-3-etoxipiridina (751 mg, 2,193 mmol, rendimiento del 74,1 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,07 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 309 (M+2H).

Etapa 5: 2-(Benciloxi)-3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

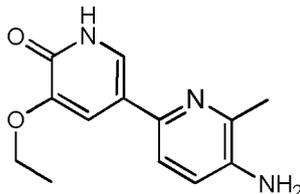
30 A una mezcla de 2-(benciloxi)-5-bromo-3-etoxipiridina (1,5 g, 4,87 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'- bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,483 g, 5,84 mmol) y KOAc (0,955 g, 9,73 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,178 g, 0,243 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(benciloxi)-3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,2 g, 1,858 mmol, rendimiento del 38,2 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35-7,26 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H); ES-LCMS m/z 356,2 (M+H).

Etapa 6: 6'-(Benciloxi)-5'-etoxi-6-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina

5

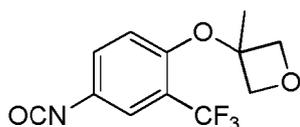
A una solución de 2-(benciloxi)-3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (491 mg, 1,382 mmol), 6-bromo-2-metil-3-nitropiridina (250 mg, 1,152 mmol) y Cs_2CO_3 (938 mg, 2,88 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2,000 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (42,1 mg, 0,058 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el CEM discover usando inicialmente 100W a 110 °C durante 15 min. Después de la refrigeración, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC (DCM:MeOH = 10:1, F_r = 0,5) para dar el producto deseado 6'-(benciloxi)-5'-etoxi-6-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina (250 mg, 0,643 mmol, rendimiento del 55,8 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36-8,34 (m, 2H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 366,1 (M+H).

15

Etapa 7: 5-Amino-5'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona

La mezcla de 6'-(benciloxi)-5'-etoxi-6-metil-5-nitro-2,3'-bipiridina (250 mg, 0,684 mmol) y Pd al 10 %/C (7,28 mg, 0,068 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó a ta. La reacción se hidrogenó usando el H-cube (ajustes: 20 °C, caudal) y Pd al 10 %/C como catalizador. El análisis por TLC mostró que la mezcla había finalizado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo de 5-amino-5'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona (150 mg, 0,605 mmol, rendimiento del 88 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,86 (a, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 246,1 (M+H).

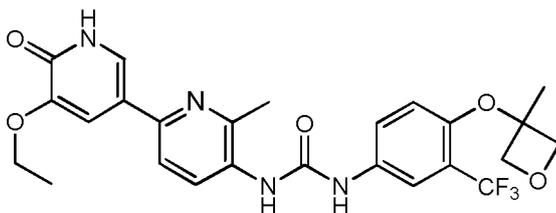
25

Etapa 8: 3-(4-Isocianato-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-metiloxetano

30

A una solución de 4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (50 mg, 0,202 mmol) en THF (6 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió trifosgeno (21,01 mg, 0,071 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h.

35

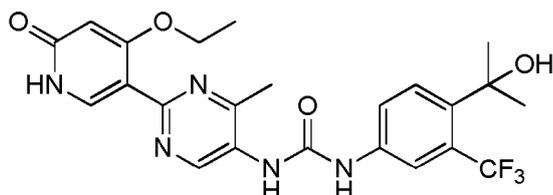
Etapa 9: Clorhidrato de 1-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

40

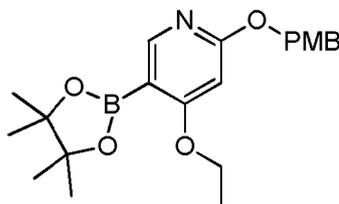
A una solución de 5-amino-5'-etoxi-6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona (40 mg, 0,163 mmol), DMAP (0,996 mg, 8,15 μmol) y Et_3N (0,068 ml, 0,489 mmol) en THF (10 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 40 °C se le añadió 3-(4-isocianato-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-metiloxetano (66,8 mg, 0,245 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa

(MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (41,7 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 45,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,50 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 519,2 (M+H).

Ejemplo 51: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea

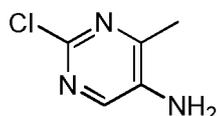


Etapa 1: 4-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



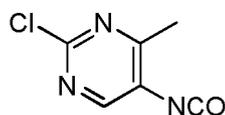
A una solución de 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (5,5 g, 16,26 mmol) en THF (40 ml) agitada en atmósfera de N₂ a -70 °C se le añadió en porciones *n*-BuLi (7,81 ml, 19,52 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. Después, a la solución se le añadió 4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,7 g, 4,41 mmol, rendimiento del 27,1 %) en THF (1 ml) a -70 °C con agitación. La solución se agitó a -70 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió una solución saturada de NH₄Cl. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, *F_r* = 0,4), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,7 g, 4,41 mmol, rendimiento del 27,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 386,2 (M +H).

Etapa 2: 2-Cloro-4-metilpirimidin-5-amina



A una solución de 2,4-dicloro-6-metil-5-nitropirimidina (20 g, 96 mmol) y NH₄Cl (51,4 g, 962 mmol) en MeOH (600 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió cinc (62,9 g, 962 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 50 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 30:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (AE/AE = 1 = 1:1, *F_r* = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (1,8 g, 12,54 mmol, rendimiento del 13,04 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7,92 (s, 1H), 2,33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 144,1 (M+1).

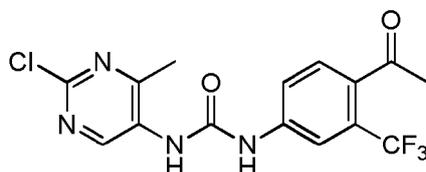
Etapa 3: 2-Cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina



A una solución de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (250 mg, 1,741 mmol) en THF (8 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió trifosgeno (181 mg, 0,609 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante

30 min. ES-LCMS m/z 202,1 (M+32).

Etapas 4: 1-(4-Acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea

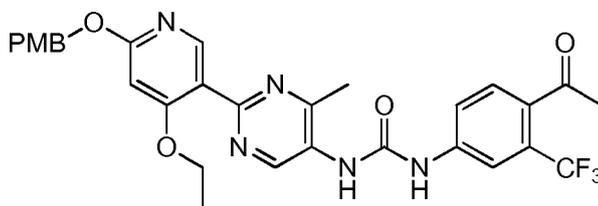


5

A una solución de diclorhidrato de 1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)etanona (300 mg, 1,087 mmol), DMAP (398 mg, 3,26 mmol) y Et_3N (7,57 μl , 0,054 mmol) en THF (6 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 40 °C se le añadió 2-cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina (240 mg, 1,413 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 1:1, F_r = 0,2) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea (30 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 7,41 %): ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); ES-LCMS m/z 373,1 (M+H).

10

15 Etapas 5: 1-(4-Acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



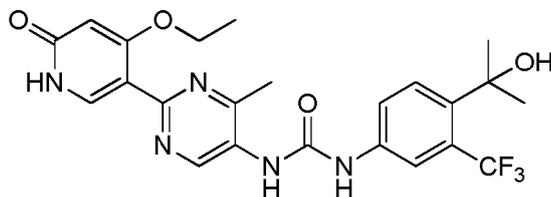
A una solución de ácido (4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)borónico (73,2 mg, 0,241 mmol), 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea (90 mg, 0,241 mmol) y Cs_2CO_3 (197 mg, 0,604 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,000 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8,47 mg, 0,012 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el CEM Discover usando normal inicial a 110 °C durante 20 min. Después de la refrigeración, la solución de reacción se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color pardo de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (30 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 20,86 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,12 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,10 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 596,1 (M+H).

20

25

30

Etapas 6: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea



35

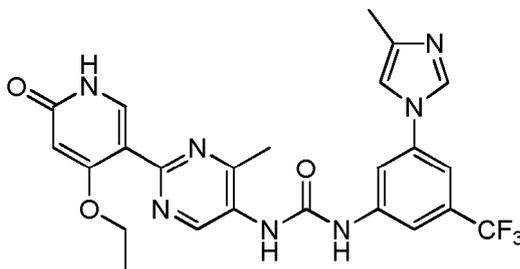
A una solución de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (50 mg, 0,084 mmol) en DCM (10 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió MeMgBr (0,168 ml, 0,504 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. A la solución se le añadió una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4) para producir un sólido de color amarillo claro del producto impuro. Se purificó por HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea (4,18 mg, 8,28 μmol , rendimiento del 9,87 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4): ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 9,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 492. (M+1).

40

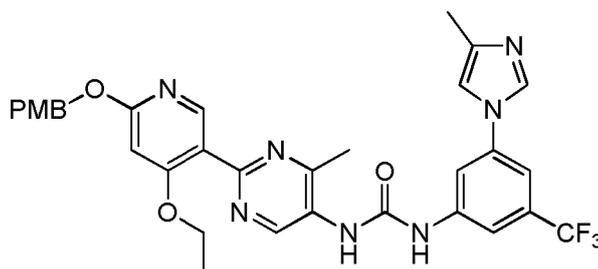
45

Ejemplo 52: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-

(trifluorometil)fenil)urea



5 Etapa 1: 1-(2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

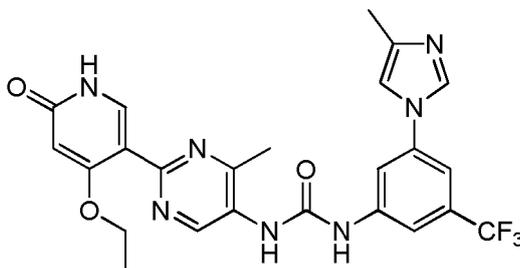


10 A una solución de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,2 g, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadieron Et₃N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (0,167 g, 0,607 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (0,122 g, 0,506 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano. La solución de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color blanquecino de

15 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (60 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 18,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,40-1,36 (m, 3H); ES-LCMS

20 m/z 634,2 (M+H).

Etapa 2: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

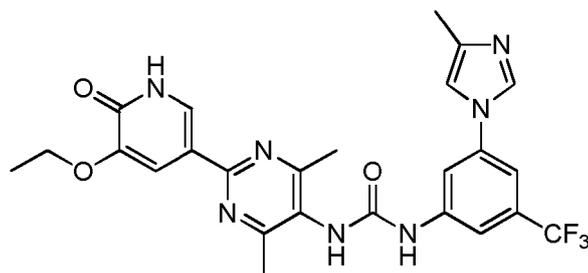


25 A una solución de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (70 mg, 0,110 mmol) en DCM (5 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 32-62(B%)) para producir un sólido de color blanquecino de diclorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

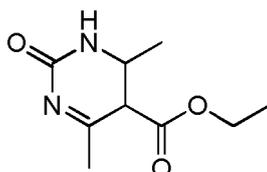
30 (17,58 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 27,0 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,49 (s, 1H), 9,47 - 9,44 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,35 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 514,2 (M+H).

35

Ejemplo 53: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

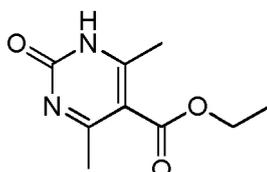


5 Etapa 1: 4,6-Dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



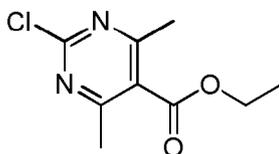
10 Una mezcla de 3-oxobutanoato de etilo (16,27 g, 125 mmol), acetaldehído (5,51 g, 125 mmol), urea (7,51 g, 125 mmol) y AcOH glacial (1 ml, 17,47 mmol) en EtOH (35 ml) se calentó a 90 °C durante una noche en un matraz a presión de 350 ml. La mezcla se diluyó con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar un sólido de color blanco de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (12 g, 60,5 mmol, rendimiento del 48,4 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s a, 1H), 7,18 (s a, 1H), 4,13 - 3,95 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* 199,0 (M+H).

15 Etapa 2: 4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo



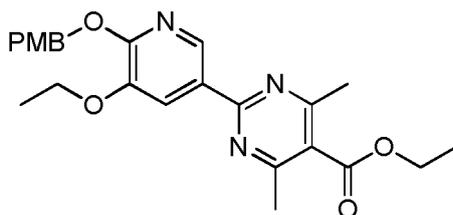
20 A ácido nítrico (12 ml, 17,66 mmol) agitada en atmósfera de N₂ a 0 °C se le añadió en porciones 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (3,5 g, 17,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. La solución de reacción se vertió en 60 g de agua enfriada con hielo, y después se extrajo con AE. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo resultante (2,6 g, 13,25 mmol, rendimiento del 75 %). TLC (EP/AE = 5:1, *F_r* = 0,6): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,71-13,48 (m, 1H), 4,36 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 197,1 (M+H).

25 Etapa 3: 2-Cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo



30 A una solución de POCl₃ (10,42 ml, 122 mmol) y DIEA (33 ml, 189 mmol) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió lentamente 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (2,4 g, 12,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, *F_r* = 0,7), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,6 g, 7,45 mmol, rendimiento del 60,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,43 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 215,1 (M+H).

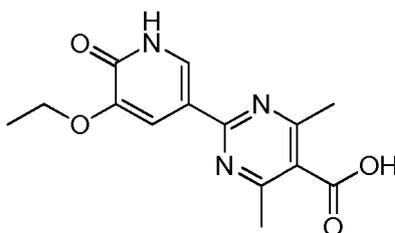
40 Etapa 4: 2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo



5 A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,51 g, 6,52 mmol), 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4 g, 6,52 mmol) y Cs₂CO₃ (4,25 g, 13,04 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5,00 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió PdCl₂(dppf) (0,477 g, 0,652 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se calentó en 110 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1, 5:1).
 10 Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 2:1, F_r 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,7 g, 3,89 mmol, rendimiento del 59,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86-8,82 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,52 - 1,45 (m, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LCMS m/z 438,2 (M+H).

15

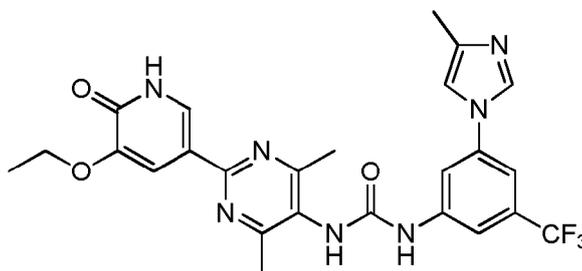
Etapas 5: Ácido 2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico



20 A una solución de 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (500 mg, 1,143 mmol) en THF (5 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió NaOH (2,5 ml, 6,25 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se neutralizó con HCl conc. a pH = 7,0 con agitación. Después se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (10 ml). La torta de filtro se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino de ácido 2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (300 mg, 1,037 mmol, rendimiento del 91 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 6H), 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS m/z 290,2 (M+H).

25

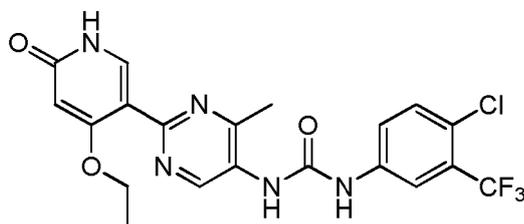
30 Etapas 6: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



35 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,519 mmol), 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (125 mg, 0,519 mmol) y Et₃N (79 mg, 0,778 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió DPPA (171 mg, 0,622 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 15-55(B%)) para producir un sólido de color blanquecino de diclorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (11,53 mg, 3,67%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,44-9,40 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,17 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 528,2 (M+H).

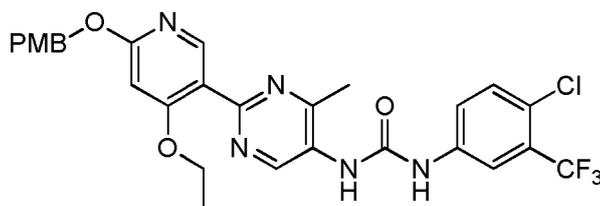
40

Ejemplo 54: 1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



5

Etapa 1: 1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

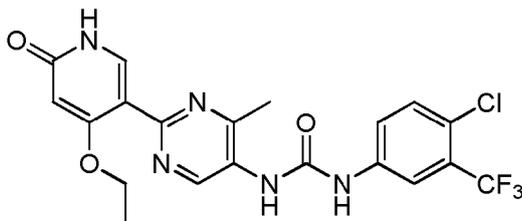


10 A una solución de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,506 mmol) en 1,4-Dioxano (5 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadieron Et₃N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (167 mg, 0,607 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (79 mg, 0,405 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano. La solución de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por

15 TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (25 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 8,41 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,42-1,39 (m, 3H); ES-LCMS m/z 588,1 (M+H).

20

Etapa 2: 1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

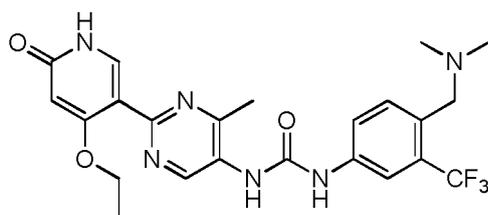


25 A una solución de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (25 mg, 0,043 mmol) en DCM (2 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 33-63(B%)) para

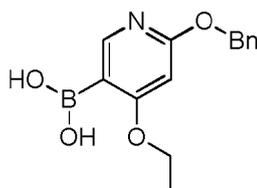
30 dar un sólido de color blanquecino de clorhidrato de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (6,15 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 28,5 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,34 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 468 (M+H).

35

Ejemplo 55: 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



Etapa 1: Ácido (6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)borónico

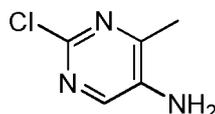


5

A una solución de 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina (500 mg, 1,408 mmol) en THF (12 ml) agitada en una atmósfera de N₂ a -70 °C se le añadió en porciones *n*-BuLi (0,619 ml, 1,549 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h. Después, a la solución se le añadió lentamente 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (288 mg, 1,549 mmol) en THF (1 ml) a -70 °C con agitación. La solución se agitó a -70 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió una solución saturada de NH₄Cl. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El ácido (6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)borónico resultante (300 mg, 1,099 mmol, rendimiento del 78 %). TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s a, 1H), 7,46-7,22 (m, 5H), 6,15 (s a, 1H), 5,26 (s a, 2H), 4,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 6,7 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 274,1 (M+1).

15

Etapa 2: 2-Cloro-4-metilpirimidin-5-amina



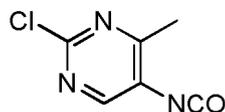
20

A una solución de 2,4-dicloro-6-metil-5-nitropirimidina (20 g, 96 mmol) y 20 (51,4 g, 962 mmol) en MeOH (600 ml) agitada en una atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió cinc (62,9 g, 962 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 50 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 30:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (AE/AE = 1 = 1:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (1,8 g, 12,54 mmol, rendimiento del 13,04 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (s, 1H), 2,33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 144,1 (M+H).

25

Etapa 3: 2-Cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina

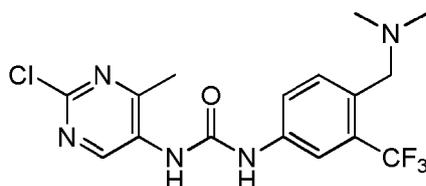
30



A una solución de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (250 mg, 1,741 mmol) en THF (8 ml) agitada en una atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió trifosgeno (181 mg, 0,609 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. ES-LCMS *m/z* 202,1 (M+32).

35

Etapa 4: 1-(2-Cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

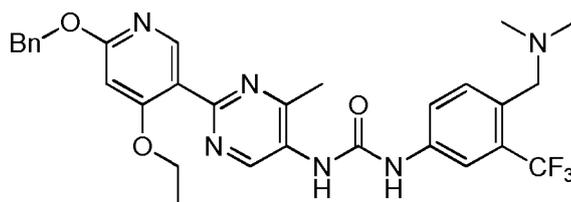


40

A una solución de diclorhidrato de 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina (200 mg, 0,687 mmol), DMAP (252 mg, 2,061 mmol) y Et₃N (4,79 µl, 0,034 mmol) en THF (6 ml) agitada en una atmósfera de N₂ a 40 °C se le

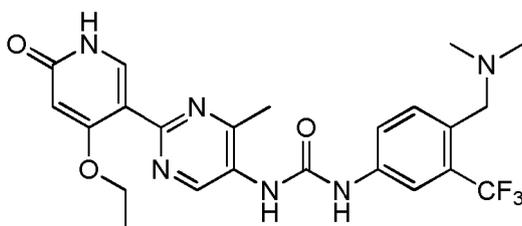
añadió 2-cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina (175 mg, 1,030 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 1:1, F_r = 0,2) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (210 mg, 0,542 mmol, rendimiento del 79 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (s a, 2H), 2,83-2,77 (m, 6H), 2,53 (s, 3H); ES-LCMS m/z 388,1 (M+H).

Etapa 5: 1-(2-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



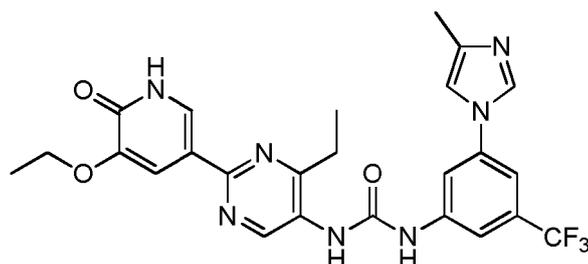
A una solución de ácido (6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)borónico (127 mg, 0,464 mmol), 1-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (150 mg, 0,387 mmol) y Cs_2CO_3 (315 mg, 0,967 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3,00 ml) agitada en una atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13,58 mg, 0,019 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el CEM Discover usando normal inicial a 110 °C durante 20 min. Después de la refrigeración, la solución de reacción se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 1:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,3), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color pardo de 1-(2-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (30 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 13,36 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,11 (s a, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,72 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 581,0 (M+H).

Etapa 6: 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

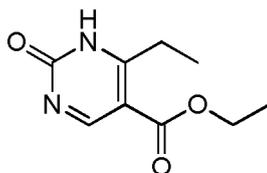


A una solución de 1-(2-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (30 mg, 0,052 mmol) en MeOH (10 ml) agitada en una atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió Pd/C (3 mg, al 10 % en agua) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo claro de diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (10,86 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 36,5 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r , 0,3): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,34 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 491,1 (M+H).

Ejemplo 56: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



Etapa 1: 6-Etil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo



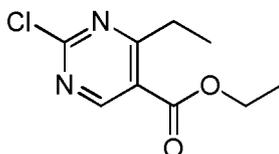
5

Una solución de urea (7,5 g, 125 mmol) y 3-oxopentanoato de etilo (19,80 g, 137 mmol) en trietoximetano (20,36 g, 137 mmol) se agitó durante 28 h mientras el EtOH se retiraba por destilación a 80 °C en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió a 20 °C y se añadió EtOH (50 ml), a la mezcla anterior se le añadió NaOEt (12,75 g, 187 mmol) en EtOH (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C, la mezcla se enfrió a 20 °C, seguido de la adición de agua (100 ml), se añadió AcOH (10 ml) a 20 °C-30 °C, después la mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua (150 ml) y se secó para dar 6-etil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (12 g, 61,2 mmol, rendimiento del 49,0 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 4,20 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,87 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); LCMS *m/z* 197,0 (M+H).

10

15

Etapa 2: 2-Cloro-4-etilpirimidin-5-carboxilato de etilo

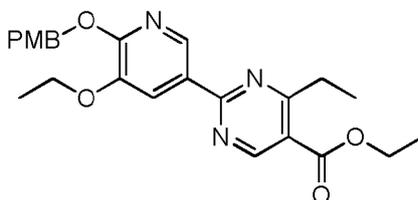


Se disolvió 4-etil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (2,4 g, 12,23 mmol) en POCl₃ (28,1 g, 183 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, *F_r* = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-cloro-4-etilpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 3,26 mmol, rendimiento del 26,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 3H), 1,32-1,28 (m, 3H).

20

25

Etapa 3: 2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-carboxilato de etilo



30

A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,897 g, 2,329 mmol), 2-cloro-4-etilpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 2,329 mmol) y Cs₂CO₃ (1,518 g, 4,66 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3,00 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió PdCl₂(dppf) (0,170 g, 0,233 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se calentó en 110 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1, 5:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 2:1, *F_r* = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 1,600 mmol, rendimiento del 68,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 5,50 (s, 2H), 4,40 (d, *J* = 7,1 Hz,

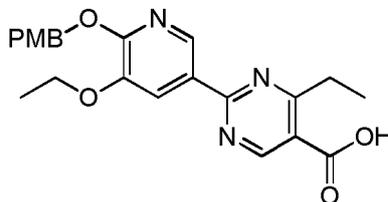
35

40

2H), 4,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 2H), 1,48 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LCMS m/z 438,2 (M+H).

Etapa 4: Ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-carboxílico

5



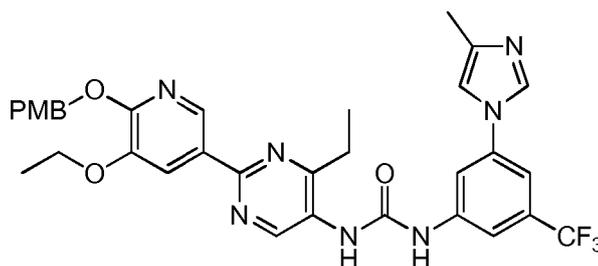
A una solución de 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 1,600 mmol) en MeOH (5 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió NaOH (5 ml, 12,50 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se neutralizó con HCl conc. a pH = 7,0 con agitación. Después se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (10 ml). La torta de filtro se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-carboxílico (0,5 g, 1,221 mmol, rendimiento del 76 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r 0,4): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,8-8,77 (m, 1H), 8,76-8,72 (m, 1H), 8,14 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,16-3,11 (m, 2H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); LCMS m/z 410,1 (M+H).

10

15

Etapa 5: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

20



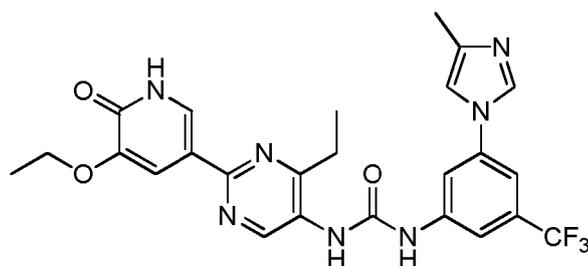
25

30

A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,366 mmol), 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (88 mg, 0,366 mmol) y Et_3N (55,6 mg, 0,550 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió DPPA (121 mg, 0,440 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (50 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 21,07 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,74-8,72 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,98 (s a, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,17 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (td, $J = 7,3, 14,6$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 648,3 (M+H).

35

Etapa 6: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

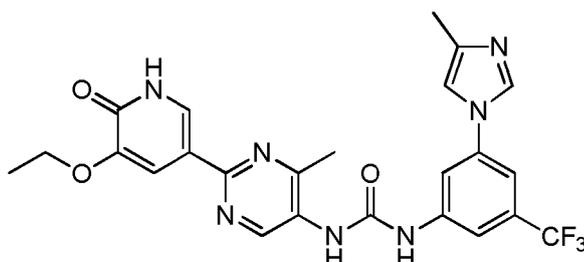


40

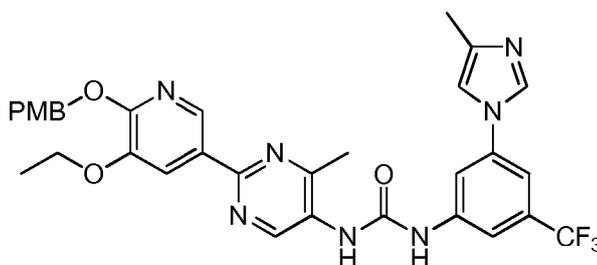
A una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (50 mg, 0,077 mmol) en DCM (5 ml) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (1 ml, 4,00 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase

móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 25-55(B%) para producir un sólido de color blanquecino de diclorhidrato 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (10,25 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 21,67 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, $F_r = 0,4$): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,95-11,87 (m, 1H), 10,44 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,98 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,10-7,87 (m, 4H), 7,74 (s a, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 528,2 (M+H).

Ejemplo 57: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

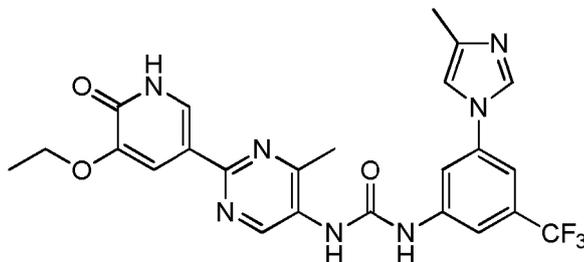


Etapas 1: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,2 g, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) agitada en una atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió Et_3N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (0,167 g, 0,607 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. A la mezcla se le añadió una solución de 3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (0,122 g, 0,506 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano y se calentó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM : MeOH = 10:1, $F_r = 0,5$) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (70 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 21,84 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,43 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); LCMS m/z 634,2 (M+H).

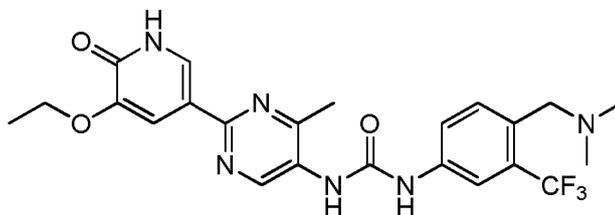
Etapas 2: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



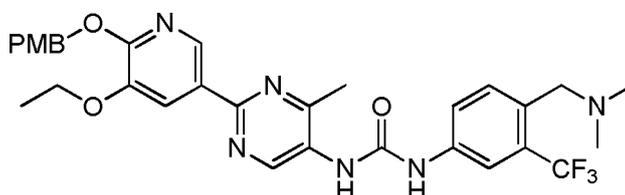
A una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (70 mg, 0,110 mmol) en DCM (5 ml) agitada en una atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC; Columna: Gemini: C18 150 x 25 mm x 10 ul; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 % / Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min/ Tiempo de ejecución: 15 min / Descripción del Perfil del Gradiente: 18-48(B%)) para producir un sólido de color blanquecino de diclorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-

(trifluorometil)fenil)urea (39,06 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 58,5 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 514,1 (M+H).

5 **Ejemplo 58:** 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

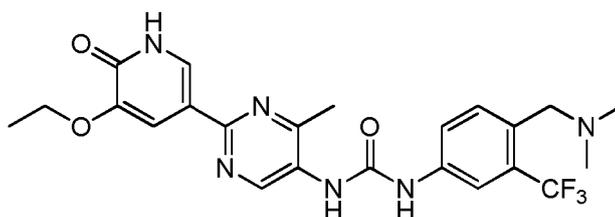


10 **Etapa 1:** 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



15 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,2 g, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) agitada en una atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió Et_3N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (0,167 g, 0,607 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina (0,088 g, 0,405 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano y se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (110 mg, 0,180 mmol, rendimiento del 35,6 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,16 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (s, a, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 611,1 (M+H).

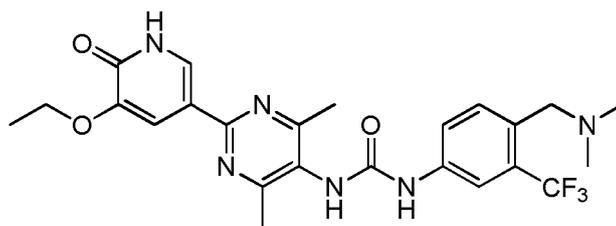
25 **Etapa 2:** 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



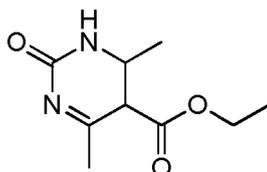
30 A una solución de 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (110 mg, 0,180 mmol) en DCM (2 ml) agitada en una atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %)/Fase móvil B: MeCN /Caudal: 25 ml/min/Tiempo de ejecución: 15 min/ Descripción del Perfil del Gradiente: 15-45(B%)) para dar un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (21,34 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 20,5 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 2,1, 5,4 Hz, 2H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,18-4,15 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 491,2 (M+H).

40 **Ejemplo 59:** 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)urea

45



Etapa 1: 4,6-Dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



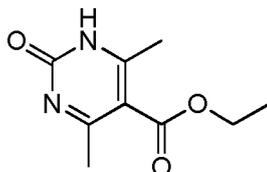
5

Una mezcla de 3-oxobutanoato de etilo (16,27 g, 125 mmol), acetaldehído (5,51 g, 125 mmol), urea (7,51 g, 125 mmol) y AcOH glacial (1 ml, 17,47 mmol) en EtOH (35 ml) se calentó a 90 °C durante una noche en un matraz a presión de 350 ml. La mezcla se diluyó con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar un sólido de color blanco de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (12 g, 60,5 mmol, rendimiento del 48,4 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (s a, 1H), 7,18 (s a, 1H), 4,13 - 3,95 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); LCMS m/z 202,1 (M+H).

10

Etapa 2: 4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo

15

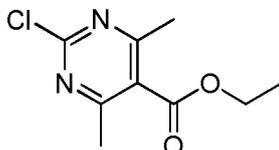


20

A ácido nítrico (12 ml, 17,66 mmol) agitada en atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió en porciones 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (3,5 g, 17,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. La solución de reacción se vertió en 60 g de agua enfriada con hielo, y después se extrajo con AE. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo resultante (2,6 g, 13,25 mmol, rendimiento del 75 %). TLC (EP/AE = 5:1, $F_r = 0,6$): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13,71-13,48 (m, 1H), 4,36 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,56 (s, 6H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 197,1 (M+H).

25

Etapa 3: 2-Cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo



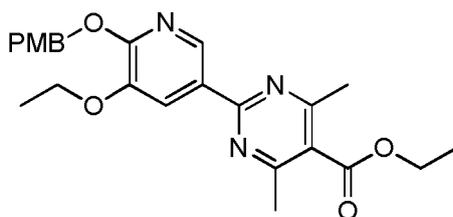
30

A una solución de POCl_3 (10,42 ml, 122 mmol) y DIEA (33 ml, 189 mmol) agitada en atmósfera de N_2 a 20 °C se le añadió lentamente 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (2,4 g, 12,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 10:1, $F_r = 0,7$), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,6 g, 7,45 mmol, rendimiento del 60,9 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,43 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,54 (s, 6H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 215,2 (M+H).

35

Etapa 4: 2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo

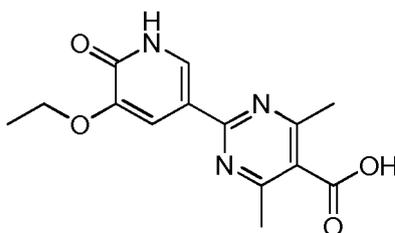
40



5 A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,51 g, 6,52 mmol), 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4 g, 6,52 mmol) y Cs₂CO₃ (4,25 g, 13,04 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5,00 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió PdCl₂(dppf) (0,477 g, 0,652 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se calentó en 110 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 10:1, 5:1).
 10 Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (1,7 g, 3,89 mmol, rendimiento del 59,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86-8,82 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,52 - 1,45 (m, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS m/z 438,2 (M+H).

15

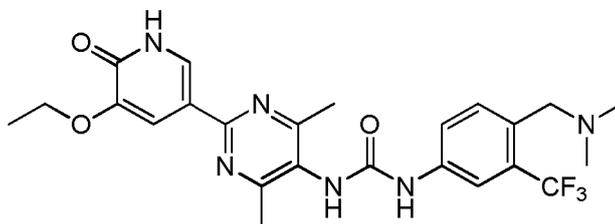
Etapa 5: Ácido 2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico



20 A una solución de 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (500 mg, 1,143 mmol) en THF (5 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió NaOH (2,5 ml, 6,25 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se neutralizó con HCl conc. a pH = 7,0 con agitación. Después se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (10 ml). La torta de filtro se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino de ácido 2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (300 mg, 1,037 mmol, rendimiento del 91,0 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 6H), 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS m/z 290,1 (M+H).

25

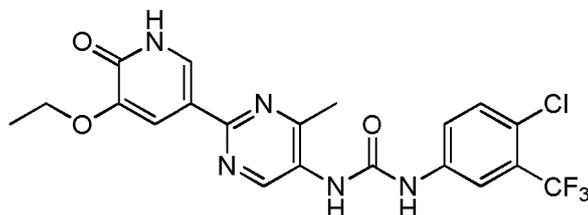
30 Etapa 6: 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)urea



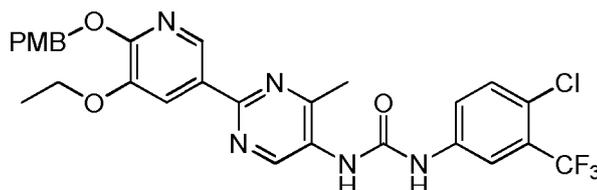
35 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,519 mmol), 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina (113 mg, 0,519 mmol) y Et₃N (79 mg, 0,778 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió DPPA (171 mg, 0,622 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 15-55(B%)) para producir un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)urea (14,17 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 4,72 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,59 (s, 6H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 505,3 (M+H).

45

Ejemplo 60: 1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

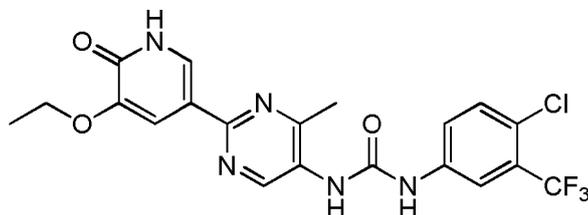


5 Etapla 1: 1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



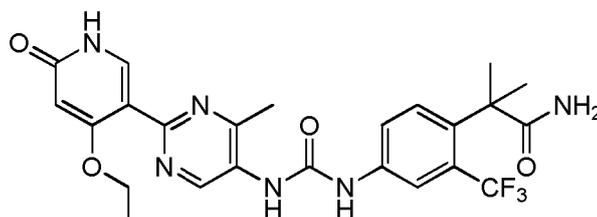
10 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadieron Et₃N (0,053 ml, 0,379 mmol) y DPPA (84 mg, 0,303 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (39,6 mg, 0,202 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano (1 ml). La solución de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (70 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 34,8 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,44-1,41 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 588,0 (M+H).

20 Etapla 2: 1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



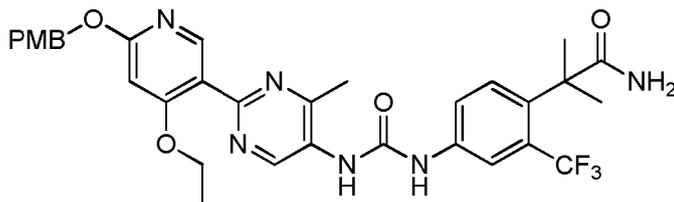
25 A una solución de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (70 mg, 0,088 mmol) en DCM (2 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %)/Fase móvil B: MeCN /Caudal: 25 ml/min/Tiempo de ejecución: 15 min/ Descripción del Perfil del Gradiente: 40-70(B%) para dar un sólido de color amarillo de clorhidrato de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (35,11 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 78 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,16 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 467,9 (M+H).

35 Ejemplo 61: 2-(4-(3-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida



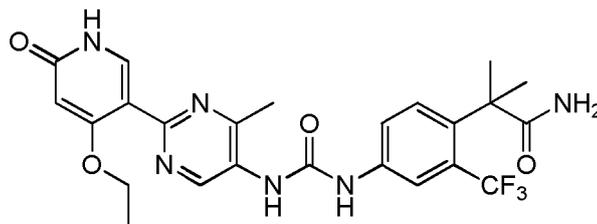
40 Etapla 1: 2-(4-(3-(2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-

metilpropanamida



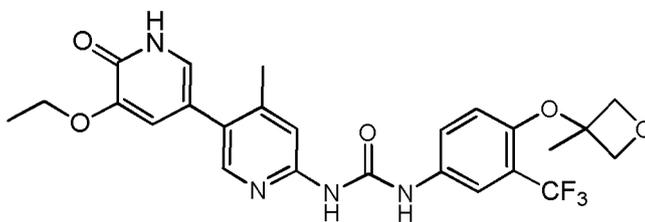
- 5 A una solución de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,2 g, 0,506 mmol) en dioxano (5 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadieron Et₃N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (0,167 g, 0,607 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. A la mezcla se le añadió una solución de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida (0,125 g, 0,506 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano. La solución de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-(3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida (25 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 7,74 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,37-1,35 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 639,2 (M+H).

- 15 Etapa 2: 2-(4-(3-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida

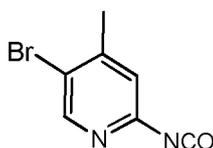


- 20 A una solución de 2-(4-(3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida (25 mg, 0,039 mmol) en DCM (3 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 20-50(B%)) para producir un sólido de color blanquecino de clorhidrato de 2-(4-(3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida (9,34 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 43,0 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,35 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ES-LCMS *m/z* 519,1 (M+H).

- 30 Ejemplo 62: 1-(5'-Etoxi-4-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



- 35 Etapa 1: 5-Bromo-2-isocianato-4-metilpiridina

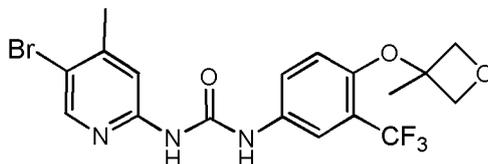


- 40 A una solución de 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (500 mg, 2,67 mmol) en THF (6 ml) agitada en atmósfera de N₂ a

20 °C se le añadió trifosgeno (278 mg, 0,936 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h.

Etapa 2: 1-(5-Bromo-4-metilpiridin-2-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

5

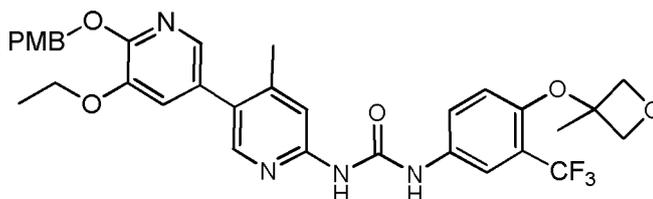


A una solución de 4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)anilina (453 mg, 1,831 mmol), DMAP (11,18 mg, 0,092 mmol) y Et₃N (0,765 ml, 5,49 mmol) en THF (8 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 40 °C se le añadió 5-bromo-2-isocianato-4-metilpiridina (500 mg, 1,831 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo de 1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (500 mg, 0,880 mmol, rendimiento del 48,1 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* (M+H) 459,8, 461,9.

10

15

Etapa 3: 1-(5'-Etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea



20

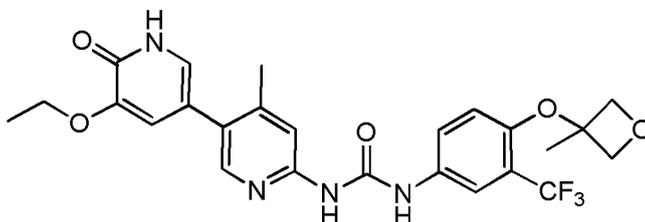
A una solución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (126 mg, 0,326 mmol), 1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (150 mg, 0,326 mmol) y Cs₂CO₃ (265 mg, 0,815 mmol) en DMF (12 ml) y agua (4,00 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió PdCl₂(dppf) (11,92 mg, 0,016 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en CEM Discover usando inicialmente 100W a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC (DCM:MeOH = 10:1, *F_r* = 0,7) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (70 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 20,85 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 639,2 (M+H).

25

30

Etapa 4: 1-(5'-Etoxi-4-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

35

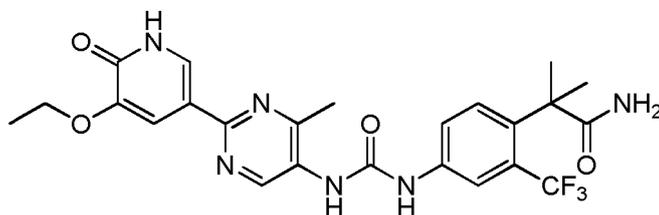


Al compuesto 1-(5'-etoxi-6'-((4-metoxibencil)oxi)-4-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (70 mg, 0,110 mmol) se le añadió TFA en DCM (3 ml, 4,46 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones básicas) para producir un sólido de color blanco de 1-(5'-etoxi-4-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea (26 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 44,8 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, *F_r* 0,3): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,70-6,67 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 519,2 (M+H).

40

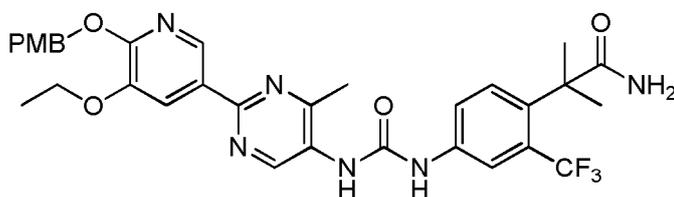
45

Ejemplo 63: 2-(4-(3-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida



5

Etapa 1: 2-(4-(3-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida



10

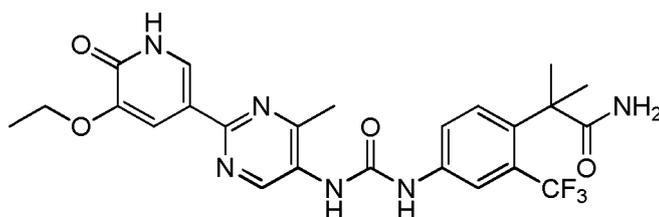
A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,2 g, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) agitada en una atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadieron Et₃N (0,106 ml, 0,759 mmol) y DPPA (0,167 g, 0,607 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. A la mezcla se le añadió una solución de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida (0,125 g, 0,506 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano y se calentó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM : MeOH = 10:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color amarillo de 2-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida (0,15 g, 0,235 mmol, rendimiento del 46,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 6,94-6,92 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,35-1,33 (m, 3H); LCMS *m/z*: 639,8 (M+H).

15

20

Etapa 2: 2-(4-(3-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida

25



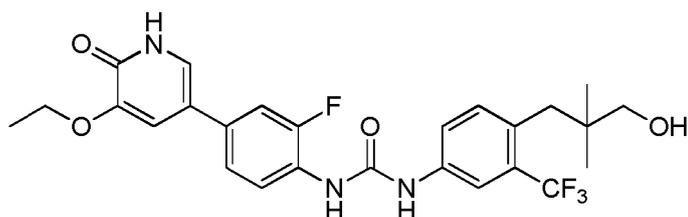
A una solución de 2-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida (150 mg, 0,235 mmol) en DCM (5 ml) agitada en una atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió HCl en MeOH (0,5 ml, 2,000 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la solución se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC/Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 17-47(B%)) para producir un sólido de color blanquecino de clorhidrato de 2-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida (69,57 mg, 0,121 mmol, rendimiento del 51,6 %). TLC (DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 4,19 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,50 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 519,1 (M+H).

30

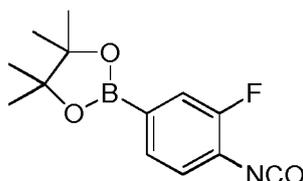
35

Ejemplo 64: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-(hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

40



Etapa 1: 2-(3-Fluoro-4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

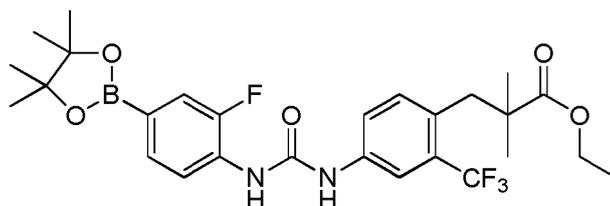


5

A una mezcla de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (450 mg, 1,898 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (225 mg, 0,759 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar 2-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (478 mg, 1,733 mmol, rendimiento del 91 %).

10

Etapa 2: 3-(4-(3-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



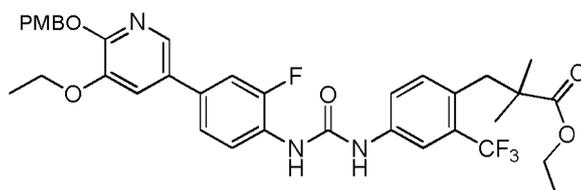
15

A una mezcla de 2-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (415 mg, 1,578 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron Et₃N (0,440 ml, 3,16 mmol) y 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (456 mg, 1,578 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna (EP/AE = 3:1, F_r = 0,2) para dar 3-(4-(3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (857 mg, 1,341 mmol, rendimiento del 85 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,29-1,25 (m, 3H); 1,23 (s, 6H), ES-LCMS *m/z* 553,1 (M+H).

20

25

Etapa 3: 3-(4-(3-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato



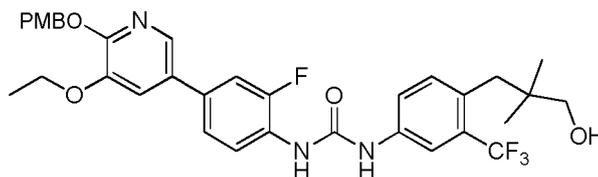
30

A una mezcla de 3-(4-(3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (150 mg, 0,272 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se le añadieron 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (100 mg, 0,296 mmol), PdCl₂(dppf) (19,87 mg, 0,027 mmol) y Cs₂CO₃ (177 mg, 0,543 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 110 °C con irradiación con microondas durante 30 min. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC para obtener 3-(4-(3-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (104 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 49,1 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,11-8,05 (m, 1H), 7,85 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 1,40-1,39 (m, 3H), 1,38-1,37 (m, 3H), 1,25 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 564,2 (M-PMB+H).

35

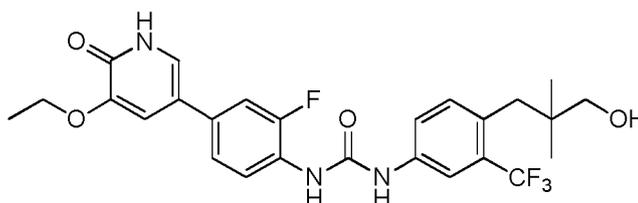
40

Etapa 4: 1-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



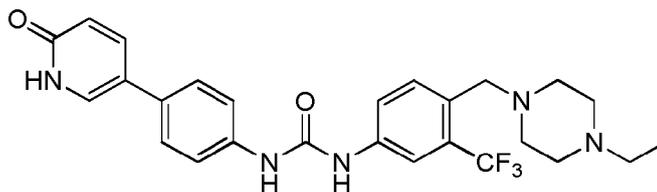
5 A una mezcla de 3-(4-(3-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (80 mg, 0,117 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LAH (4,44 mg, 0,117 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de H₂ durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC (EP/AE = 2:1, F_r = 0,2) para dar 1-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (30 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 35,8 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,11-8,07 (m, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,99-6,77 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,38-1,34 (m, 3H), 1,22 (s, 6H); ES-LCMS m/z 522,0 (M-PMB+H).

Etapa 5: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



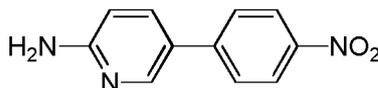
20 A una mezcla de 1-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (30 mg, 0,047 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (4,98 mg, 0,047 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de H₂ durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (2,79 mg, 5,26 μmol, rendimiento del 11,24 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,15-8,13 (m, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 4,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS m/z 522,2 (M+H).

30 **Ejemplo 65:** 1-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea



Etapa 1: 4-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina

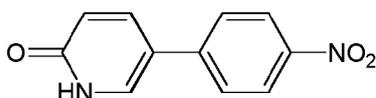
35



40 Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (2 g, 11,56 mmol), ácido (4-nitrofenil)borónico (1,930 g, 11,56 mmol), PdCl₂(dppf) (0,423 g, 0,578 mmol), Cs₂CO₃ (7,53 g, 23,12 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después, la mezcla se concentró para dar el residuo que se extrajo con DCM (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el residuo que se purificó por cromatografía en columna para dar 5-(4-nitrofenil)piridin-2-amina (1 g, 4,65 mmol, rendimiento del 40,2 %); ES-LCMS m/z 216,1 (M+1).

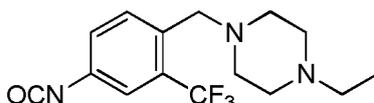
Etapa 2: 5-(4-Nitrofenil)piridin-2(1H)-ona

45



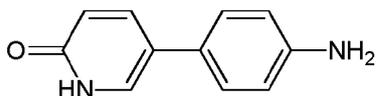
- 5 A una mezcla de 5-(4-nitrofenil)piridin-2-amina (1 g, 4,65 mmol) en H₂SO₄ (33,2 ml, 3,5 M, 116 mmol) se le añadió NaNO₂ (20,10 ml, 2 M, 40,2 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla durante 2 h, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con DCM (200 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 5-(4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,70 mmol, rendimiento del 80 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30-8,27 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 1H); ES-LCMS m/z 217,1 (M+H).

- 10 Etapa 3: 1-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



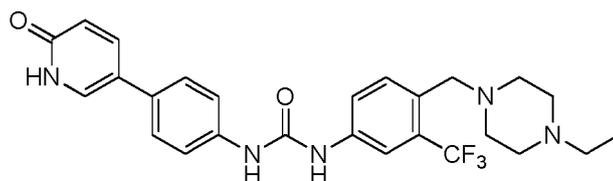
- 15 A una mezcla de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (80 mg, 0,278 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (27,3 mg, 0,092 mmol), después la mezcla se calentó a 70 °C durante 30 min, y la mezcla se concentró para dar 1-etil-4-(4-isocianato-2-(trifluorometil)encil)piperazina (84 mg, 0,268 mmol, rendimiento del 96 %).

- 20 Etapa 4: 5-(4-Aminofenil)piridin-2(1H)-ona



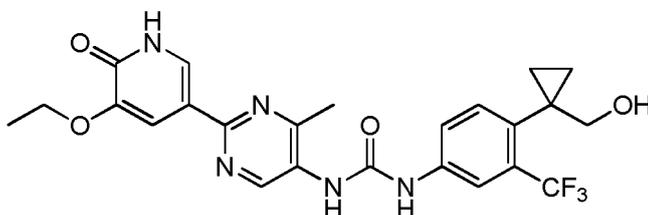
- 25 Una mezcla de 5-(4-nitrofenil)piridin-2(1 H)-ona (800 mg, 3,70 mmol), níquel (21,72 mg, 0,370 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó durante una noche a 137,89 kPa (20 psi) en atmósfera de H₂. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona (400 mg, 2,148 mmol, rendimiento del 58,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,88-7,85 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,58-7,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,62-6,59 (d, J = 10,2 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 187,1 (M+H).

- 30 Etapa 5: 1-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea

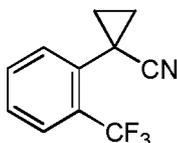


- 35 Una mezcla de 5-(4-aminofenil)piridin-2-ol (50 mg, 0,269 mmol), 5-(4-aminofenil)piridin-2-ol (50 mg, 0,269 mmol), y Et₃N (0,075 ml, 0,537 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante una noche. Después, la mezcla se concentró para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar diclorhidrato de 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea (119,55 mg, 0,209 mmol, rendimiento del 78 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17-8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,66 (s, 4H), 7,32-7,29 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,88-3,70 (m, 8H), 3,40-3,34 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,20 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 500,1 (M+H).

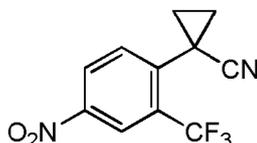
Ejemplo 66: clorhidrato de 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



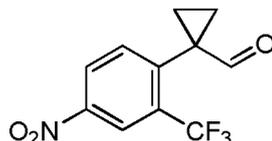
45

Etapa 1: 1-(2-(Trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrilo

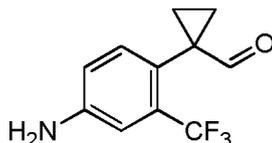
- 5 Una solución de 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (7 g, 37,8 mmol), cloruro de *N*-bencil-*N,N*-dietiletanaminio (0,172 g, 0,756 mmol), y 1-bromo-2-cloroetano (8,13 g, 56,7 mmol) se calentó a 50 °C. Después, a la mezcla anterior se le añadió en porciones NaOH (9,07 g, 227 mmol) en agua (10 ml) a 50 °C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en 150 ml de agua, y se extrajo con DCM (150 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (8 g, 36,0 mmol, rendimiento del 95 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 212 (M+1).

Etapa 2: 1-(4-Nitro-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrilo

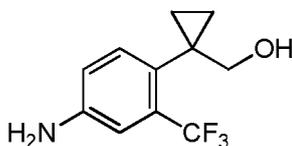
- 15 A una solución de 1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (8,5 g, 40,2 mmol) en H₂SO₄ (40 ml) se le añadió en porciones ácido nitroperoxoso potásico (4,07 g, 40,2 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min. La mezcla se vertió en 100 ml de hielo/agua, y se extrajo con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (9 g, 26,0 mmol, rendimiento del 64,6 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H).

Etapa 3: 1-(4-Nitro-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbaldehído

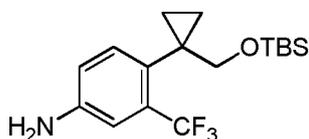
- 25 A una solución de 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (8 g, 31,2 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió en porciones DIBA1-H a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió en 50 ml de una solución 2 N de HCl, y se extrajo con DCM (150 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbaldehído (8 g, 24,69 mmol, rendimiento del 79 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 2,3; 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 202 (M+1).

Etapa 4: 1-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbaldehído

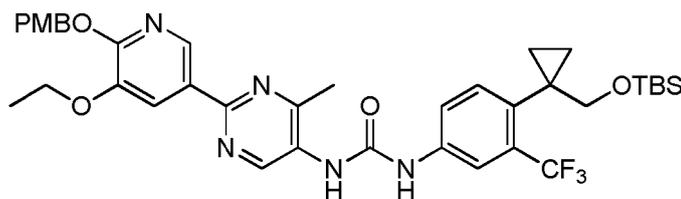
- 30 A una solución de 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (8 g, 31,2 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió en porciones DIBA1-H a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió en 50 ml de una solución 2 N de HCl, y se extrajo con DCM (150 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbaldehído (8 g, 24,69 mmol, rendimiento del 79 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 2,3; 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 202 (M+1).
- 35
- 40 Una mezcla de 1-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbaldehído (8 g, 30,9 mmol), y Pd/C (3,28 g, 30,9 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó durante 2 h en atmósfera de H₂ a 25 °C. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró se purificó por cromatografía en columna de sílice (AE al 20 %:EP al 80 %, columna de 80 g de sílice). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (AE: EP = 1:2, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil) ciclopropanocarbaldehído (3,5 g, 12,22 mmol, rendimiento del 39,6 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9,01 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,82 (dd, *J* = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 1,58 (s a, 2H), 1,38 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 230 (M+1).
- 45

Etapa 5: (1-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)metanol

5 A una solución de 1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarbaldéido (4 g, 17,45 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió en porciones NaBH₄ (1,321 g, 34,9 mmol) a 25 °C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se concentró, se añadieron 20 ml de agua, y se extrajo con DCM (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)metanol (3,1 g, 12,07 mmol, rendimiento del 69,1 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 3,49 (s a, 2H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H); ES-LCMS m/z 232 (M+1).

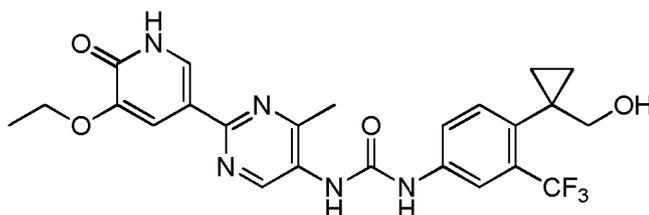
Etapa 6: 4-(1-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)anilina

15 A una solución de (1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)metanol (2,1 g, 9,08 mmol), y 1H-imidazol (1,546 g, 22,71 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TBSCl (1,506 g, 9,99 mmol) a 25 °C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió en 50 ml de agua, y se extrajo con DCM (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo que se purificó por cromatografía en columna de sílice (AE al 20 %:EP al 80 %, columna de 24 g de sílice). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (AE: EP = 1:2, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 4-(1-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)anilina (2,5 g, 6,51 mmol, rendimiento del 71,7 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 3,72 (s a, 2H), 1,02-0,99 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,89 (s, 2H), 0,00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 346 (M+1).

Etapa 7: 1-(4-(1-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

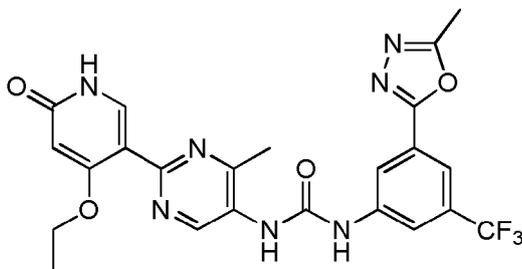
35 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol), y Et₃N (0,053 ml, 0,379 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió en porciones DPPA (77 mg, 0,278 mmol) a 25 °C, la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min. A la mezcla anterior se le añadió 4-(1-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)anilina (96 mg, 0,278 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en 20 ml de agua, y se extrajo con DCM (50 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM : MeOH = 20:1, F_r = 0,5), produciendo un sólido de color blanco de 1-(4-(1-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (50,0 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 18,8 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9,16 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 3H), 3,75 (s a, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,61 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 738 (M+1).

Etapa 8: Clorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

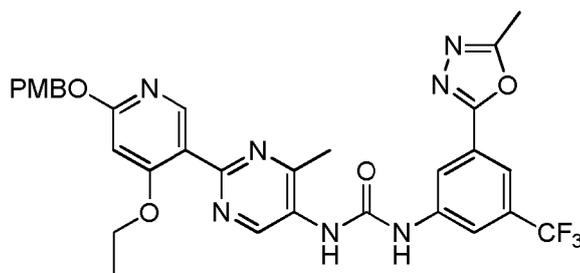


Una solución de 1-(2-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (50 mg, 0,068 mmol) en TFA en DCM (al 20 %, 10 ml) se agitó durante 30 min. Después, la solución se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC/Columna: Gemini C18 150 x 25 mm x 10 μ l/Fase móvil A: Agua (+HCl al 0,1 %)/Fase móvil B: MeCN/Gradiente: 30-60(B%)/ Caudal: 25 ml/min/ Tiempo de ejecución: 15 min) para producir un sólido de color blanco de clorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (6,71 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 18,2 %): ^1H RMN (400 MHz, MeOD-*d*4) δ 9,09 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 4,16 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,54 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,48 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (s, 2H), 0,87 (s a, 2H); ES-LCMS m/z 504,1 (M+H).

Ejemplo 67: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea

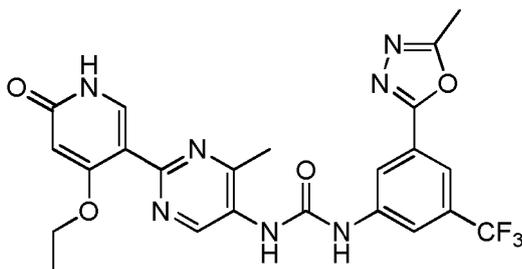


Etapa 1: 1-(2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



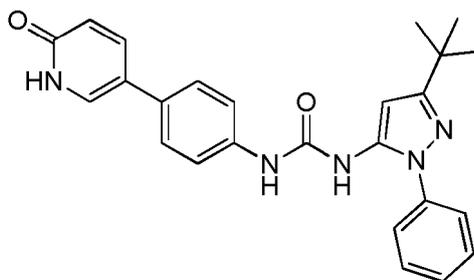
A una solución de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol), y Et_3N (0,053 ml, 0,379 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió en porciones DPPA (77 mg, 0,278 mmol) a 25 °C, la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min. A la mezcla anterior se le añadió 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)anilina (67,7 mg, 0,278 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en 20 ml de agua, y se extrajo con DCM (50 ml x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM : MeOH = 20:1, F_r = 0,5), produciendo un sólido de color blanco de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (20 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 12,4 %): ^1H RMN (400 MHz, MeOD-*d*4) δ 9,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 5,97-5,94 (m, 1H), 5,29 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,37-1,33 (m, 3H); ES-LCMS m/z 738 (M+1).

Etapa 2: 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea



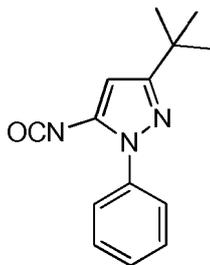
Una mezcla de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (25 mg, 0,039 mmol), y Pd/C (4,19 mg, 0,039 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó durante 2 h en una atmósfera de globo de H₂ a 25 °C. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson 215/Columna: Gemini C18 10u 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua ((NH₄)HCO₃ 0,01 mol/l)/Fase móvil B: MeCN(neutral)/ Gradiente: 20-50(B%)/Caudal: 25 ml/min) para producir 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea (4,08 mg, 7,64 μmol, rendimiento del 19,4 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,44-11,33 (m, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,01 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 515,8 (M+H).

Ejemplo 68: 1-(3-(*tert*-Butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea



15

Etapas 1: 3-(4-Isocianato-2-(trifluorometil)fenoxi)-3-metiloxetano

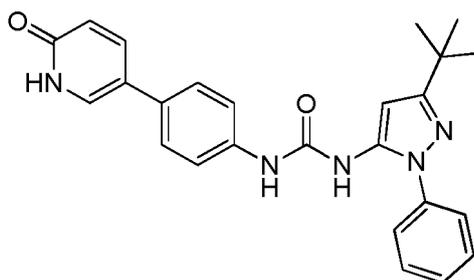


20

A una mezcla de 3-(*tert*-butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,464 mmol), y NaHCO₃ (195 mg, 2,322 mmol) en DCM (10 ml) y H₂O (10 ml) se le añadió trifosgeno (45,5 mg, 0,153 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 min, la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3-(*tert*-butil)-5-isocianato-1-fenil-1H-pirazol (40 mg, 0,166 mmol, rendimiento del 35,7 %).

25

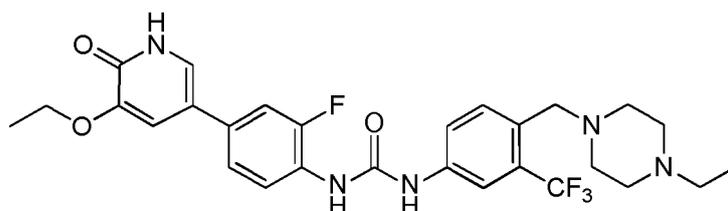
Etapas 2: 1-(3-(*tert*-Butil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea



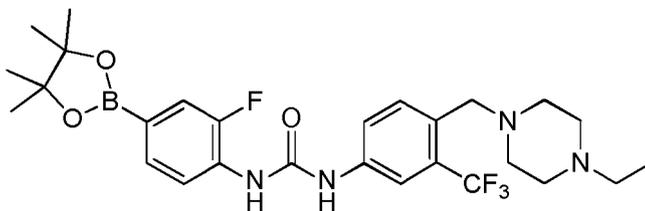
30 A una mezcla de 5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona (30,9 mg, 0,166 mmol) y 3-(*tert*-butil)-5-isocianato-1-fenil-1H-

pirazol (40 mg, 0,166 mmol) en THF (15 ml) se le añadió Et₃N (0,046 ml, 0,332 mmol). Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 60 min. Después, la mezcla se concentró para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(3-(*tert*-butil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea (15,87 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 22,4 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31-8,28 (dd, *J* = 9,20, 2,80 Hz, 1H), 8,08-8,07 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 3H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 1,45 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 428,2 (M+H).

Ejemplo 69: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

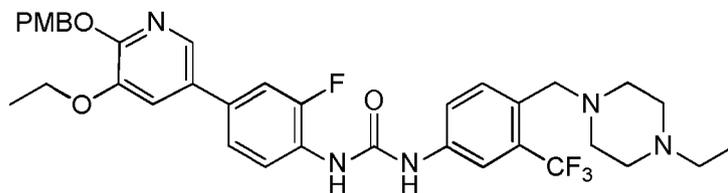


Etapa 1: 1-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea



A una solución de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (500 mg, 2,109 mmol) en THF (50 ml) se le añadió trifosgeno (219 mg, 0,738 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después de 30 min, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para dar 2-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (520 mg, 1,977 mmol, rendimiento del 94 %). A una solución de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (568 mg, 1,977 mmol), Et₃N (0,827 ml, 5,93 mmol) y DMAP (24,15 mg, 0,198 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución de 2-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (520 mg, 1,977 mmol) a 70 °C. La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1) para producir 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,67 g, 0,851 mmol, rendimiento del 43,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17-8,14 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,52-2,47 (m, 8H), 1,33 (s, 12H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 551,2 (M+H).

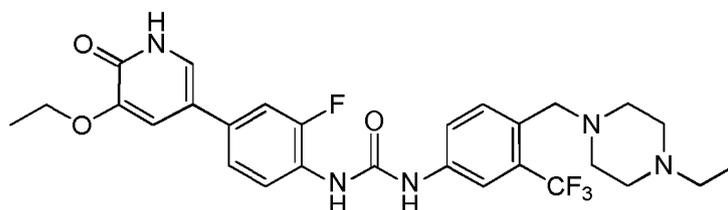
Etapa 2: 1-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



Una solución de 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0,67 g, 1,217 mmol), 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (0,412 g, 1,217 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,099 g, 0,122 mmol) y Cs₂CO₃ (0,793 g, 2,435 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml) se agitó a 110 °C durante una noche en una atmósfera de N₂. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en AE (120 ml) y se lavó con H₂O (40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 30/1 a 20/1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 10/1), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color pardo de 1-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0,53 g, 0,638 mmol, rendimiento del 52,4

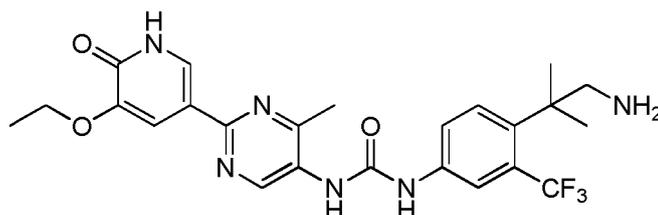
10 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 5H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,17-4,11 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,65 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 8H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,12-1,08 (m, 3H); ES-LCMS m/z 682,2 (M+H).

5 Etapa 3: 1-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

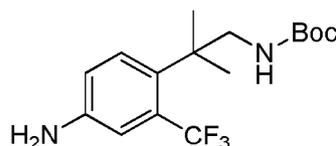


10 Una solución de 1-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (0,53 g, 0,777 mmol) en HCl en MeOH (10 ml) se agitó a 25 °C. Después, el análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (293,81 mg, 0,459 mmol, rendimiento del 59,0 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 4,24-4,18 (m, 4H), 3,76-3,25 (m, 8H), 3,12 (m, 2H), 1,49 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 562,1 (M+H).

20 Ejemplo 70: Diclorhidrato de 1-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

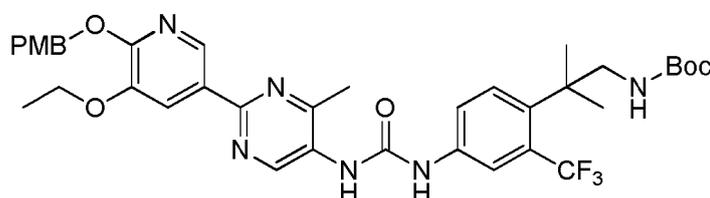


25 Etapa 1: (2-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo



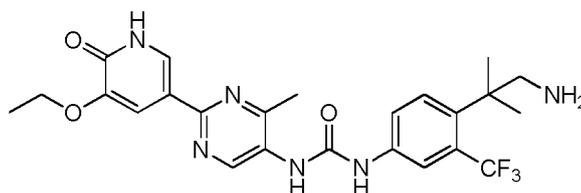
30 A una suspensión de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo (2 g, 8,76 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadieron Boc_2O (2,238 ml, 9,64 mmol) y Ni Raney (0,514 g, 8,76 mmol, al 50 % en H_2O). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H_2 (103,42 kPa (15 psi)) a 28 °C durante 16 h. Después, la solución se filtró, se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1, Gel de Sílice = 3 g). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, $F_r = 0,5$), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de (2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (2,1 g, 6,09 mmol, rendimiento del 69,5 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,79-6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,43-3,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,40 (s, 15H); ES-LCMS m/z 355,1 (M+23H).

40 Etapa 2: (2-(4-(3-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo



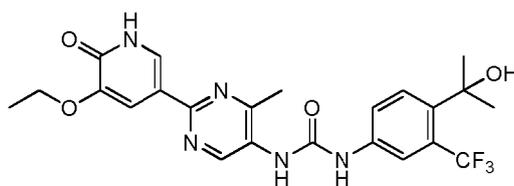
A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (300 mg, 0,759 mmol) y (2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (252 mg, 0,759 mmol) en 1,4-Dioxano (10 ml) se le añadieron Et₃N (0,317 ml, 2,276 mmol) y DPPA (313 mg, 1,138 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 1:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de (2-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (125 mg, 0,138 mmol, rendimiento del 18,19 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,42-7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93-6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,19-4,14 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,57 (m, 3H), 1,52-1,26 (m, 18H); ES-LCMS m/z 725,2 (M+H).

Etapa 3: Diclorhidrato de 1-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

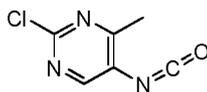


A una suspensión de (2-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (125 mg, 0,172 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (6,64 ml, 8,62 mmol) (al 10 % en DCM). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 12-42(B%)) para producir un sólido de color amarillo claro de diclorhidrato de 1-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (70,82 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 70,6 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 4,20-4,15 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,52-1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 505,2 (M+H).

Ejemplo 71: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea

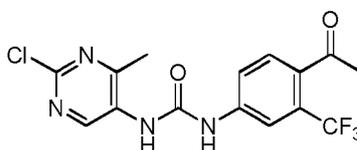


Etapa 1: 2-Cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina



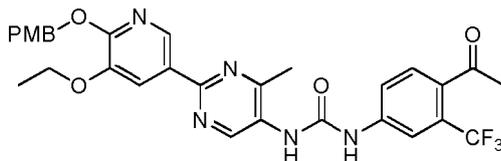
A una suspensión de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (150 mg, 1,045 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (140 mg, 0,470 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró. La 2-cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina resultante (170 mg, 1,003 mmol, rendimiento del 96 %). TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,5); ES-LCMS m/z 202,0 (M+MeOH+H).

Etapa 2: 1-(4-Acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea



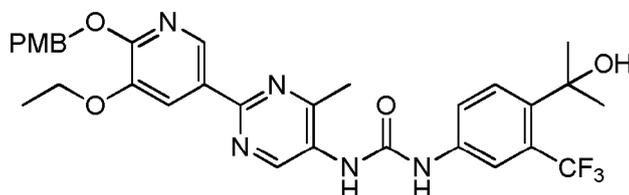
Una suspensión de 1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)etanona (213 mg, 1,048 mmol) en THF (5 ml) se añadió a una solución de 2-cloro-5-isocianato-4-metilpirimidina (178 mg, 1,048 mmol) en THF (5 ml). Se añadieron Et₃N (0,365 ml, 2,62 mmol) y DMAP (12,81 mg, 0,105 mmol) y la mezcla permaneció a 60 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió a ta.
 Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea (110 mg, 0,295 mmol, rendimiento del 28,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,06-9,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); ES-LCMS m/z 373,0 (M+H).

Etapa 3: 1-(4-Acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



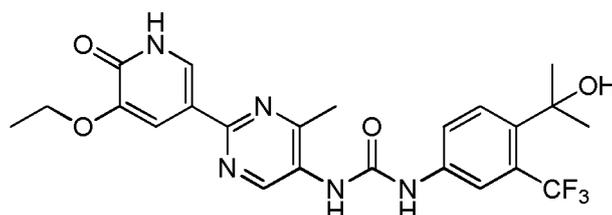
A una solución de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)urea (110 mg, 0,295 mmol) en DMF (2,4 ml) y agua (0,800 ml) se le añadió 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (114 mg, 0,295 mmol). Se añadieron Cs₂CO₃ (240 mg, 0,738 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (20,71 mg, 0,030 mmol) y la mezcla se mantuvo a 110 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (120 mg, 0,201 mmol, rendimiento del 68,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 3H), 7,41-7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,18-4,13 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,59-2,55 (m, 6H), 1,45-1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 596,1 (M+H).

Etapa 4: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea



A una solución de 1-(4-acetil-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (120 mg, 0,201 mmol) en THF (10 ml) se le añadió MeMgBr (3,36 ml, 10,07 mmol) a 0 °C. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2 h. Después, la solución se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea (21 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 14,48 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,41-7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92-6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,18-4,13 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,45-1,41 (m, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 612,2 (M+H).

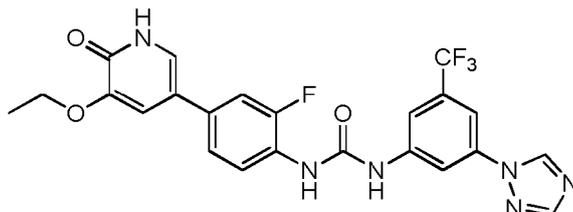
Etapa 5: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea



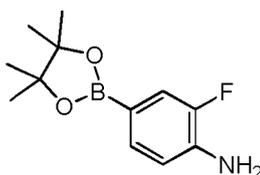
A una suspensión de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-

3-(trifluorometil)fenil)urea (21 mg, 0,034 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (3,65 mg, 0,034 mmol, al 10 %). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂ (103,421 kPa (15 psi)) a 26 °C durante 2 h. Después, la solución se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea (9,63 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 57,1 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 7,90-7,88 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 2H), 7,62-7,57 (m, 3H), 5,01 (s, 1H), 4,03-3,98 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,35-1,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 492,1 (M+H).

- 10 Ejemplo 72: Clorhidrato de 1-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea

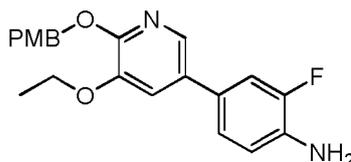


- 15 Etapa 1: 2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



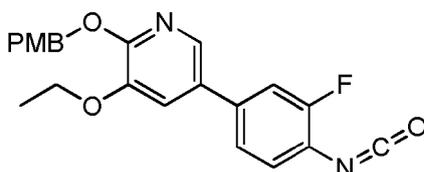
- 20 A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (40 g, 211 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (64,1 g, 253 mmol) y KOAc (41,3 g, 421 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) agitada en atmósfera de N₂ a 20 °C se le añadió PdCl₂(dppf) (7,70 g, 10,53 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La solución se concentró al vacío para dar 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (44 g, 158 mmol, rendimiento del 74,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 1,30 (s, *J* = 3,6 Hz, 12H); ES-LCMS *m/z* 238,1 (M+H).

- 25 Etapa 2: 4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroanilina



- 30 A una mezcla de 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (5 g, 14,78 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10,0 ml) se le añadieron 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (5 g, 14,78 mmol), Cs₂CO₃ (9,63 g, 29,6 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,082 g, 1,478 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a 110 °C durante 16 h. Después, el residuo de reacción se filtró y el filtrado se concentró, y se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 8/1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 8/1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color blanco de 4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroanilina (4 g, 9,77 mmol, rendimiento del 66,1 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 369,1 (M + H).

- 40 Etapa 3: 3-Etoxi-5-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina

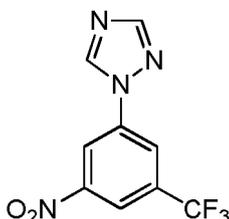


Una suspensión de 4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluoroanilina (193,76 mg, 0,526 mmol) en THF (10

ml) se añadió a una solución de trifosgeno (70,2 mg, 0,237 mmol) en THF (10 ml). La mezcla permaneció a 60 °C durante 5 min. La mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró. La 3-etoxi-5-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina resultante (195 mg, 0,494 mmol, rendimiento del 94 %). TLC (EP/AE = 5/1, F_r 0,5): ES-LCMS *m/z* 307,0 (M-87H).

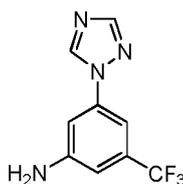
5

Etapa 4: 1-(3-Nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol



- 10 A una solución de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (1 g, 4,78 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 1*H*-1,2,4-triazol (0,396 g, 5,74 mmol). Se añadió Cs₂CO₃ (3,12 g, 9,56 mmol) y la mezcla se mantuvo a 80 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5/1). Todas las fracciones que contenían
- 15 producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 1/1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (690 mg, 2,67 mmol, rendimiento del 55,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 259,0 (M+H).

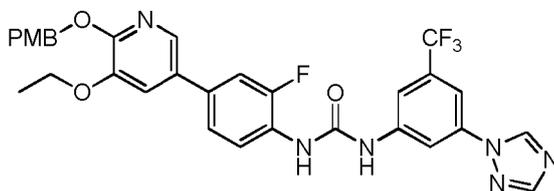
20 Etapa 5: 3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina



- A una suspensión de 1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (690 mg, 2,67 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (284 mg, 2,67 mmol, al 10 %). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂ (103,421 kPa (15 psi)) a 26 °C durante 2 h. Después, la solución se filtró y se concentró. La 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina resultante (571 mg, 2,502 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. TLC (EP/AE = 1/1, F_r = 0,3): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,93 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 229,1 (M+H).

30

Etapa 6: 1-(3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)urea

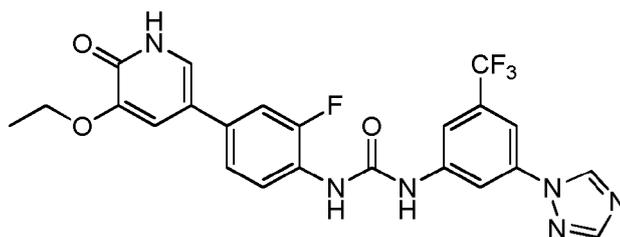


35

A una suspensión de 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,438 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-etoxi-5-(3-fluoro-4-isocianatofenil)-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (208 mg, 0,526 mmol). Se añadieron Et₃N (0,153 ml, 1,096 mmol) y DMAP (5,35 mg, 0,044 mmol) y la mezcla permaneció a 60 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1, F_r = 0,4) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)urea (102 mg, 0,164 mmol, rendimiento del 37,4 %): ES-LCMS *m/z* 623,1 (M+H).

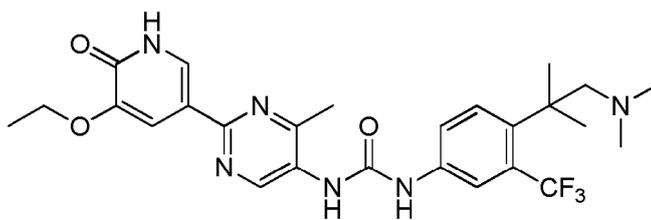
45

Etapa 7: Clorhidrato de 1-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea

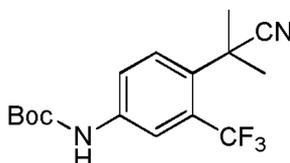


5 A una suspensión de 1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea (30 mg, 0,048 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10,26 mg, 0,096 mmol, al 10 %). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂ (103,421 kPa (15 psi)) a 26 °C durante 3 h. Después, la solución se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanquecino de clorhidrato de 1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea (16,88 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 65,0 %). TLC (DCM/MeOH = 10/1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,07 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92-7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,55 (dd, *J* = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,40 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,33-7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,09-4,04 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,36-1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 503,0 (M+H).

15 Ejemplo 73: Diclorhidrato de 1-(4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

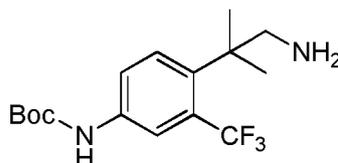


20 Etapas 1: (4-(2-Cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo

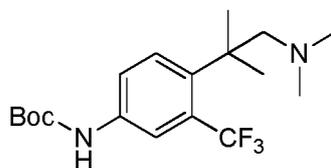


25 A una suspensión de 2-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanonitrilo (2 g, 8,76 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió Boc₂O (3,05 ml, 13,15 mmol). La mezcla se agitó a 28 °C durante 16 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 5:1, Gel de Sílice = 3 g). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,6), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de (4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (2,8 g, 6,40 mmol, rendimiento del 73,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 1,85 (s, 6H), 1,53 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 329,1 (M+H).

30 Etapas 2: (4-(1-Amino-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo



35 A una suspensión de (4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (3,18 g, 9,69 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadieron Ni Raney (1,137 g, 19,37 mmol, al 50 % en H₂O) y NH₄OH (10 ml). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂ a 275,79 kPa (40 psi) a 28 °C durante 12 h. Después, la solución se filtró y se concentró para producir el residuo. El (4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *terc*-butilo resultante (1,5 g, 4,39 mmol, rendimiento del 45,3 %). TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,5): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 1,57-1,43 (m, 15H); ES-LCMS *m/z* 333,1 (M+H).

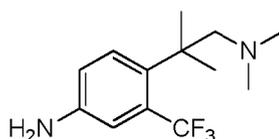
Etapa 3: 4-(1-(Dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo

5

A una suspensión de 4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 4,51 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadieron NaBH(OAc)₃ (4,78 g, 22,57 mmol) y formaldehído (0,249 ml, 9,03 mmol). La mezcla se agitó a 28 °C durante 5 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 1:1, Gel de Sílice = 2 g). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (1,48 g, 2,93 mmol, rendimiento del 64,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,53-1,51 (m, 15H); ES-LCMS *m/z* 361,2 (M+H).

10

15

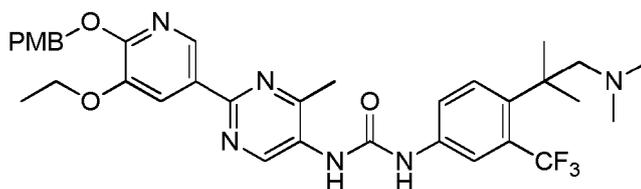
Etapa 4: 4-(1-(Dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)anilina

20

Se añadió TFA (0,633 ml, 8,21 mmol, TFA al 10 % en DCM, 10 ml) a una solución de 4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (1,48 g, 4,11 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se mantuvo a 28 °C durante 4 h. Después, la solución se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/AE = 1:1, Gel de Sílice = 2 g). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,4), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)anilina (700 mg, 2,313 mmol, rendimiento del 56,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,77 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,43 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 261,1 (M+H).

25

30

Etapa 5: 1-(4-(1-(Dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

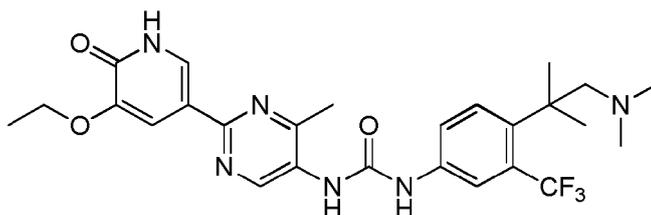
35

A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (300 mg, 0,759 mmol) y 4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)anilina (197 mg, 0,759 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Et₃N (0,317 ml, 2,276 mmol) y DPPA (313 mg, 1,138 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (150 mg, 0,129 mmol, rendimiento del 16,96 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,07-7,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,93-6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,20-4,14 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 11H), 1,64 (s, 6H), 1,46-1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 653,1 (M+H).

40

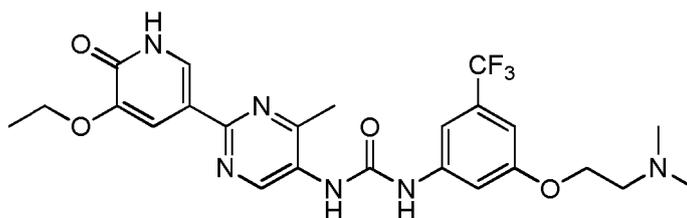
45

Etapa 6: Diclorhidrato de 1-(4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

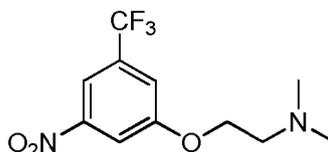


5 A una suspensión de 1-(4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (150 mg, 0,230 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (24,46 mg, 0,230 mmol, al 10 %). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂ (103,421 kPa (15 psi)) a 26 °C durante 6 h. Después, la solución se filtró y se concentró para producir el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 15-45(B%)) para producir un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (52,74 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 37,6 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12-8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 4,22-4,16 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,52-1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 533,3 (M+H).

15 Ejemplo 74: Diclorhidrato de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

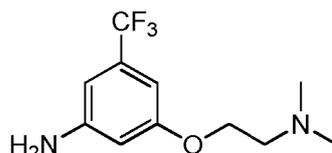


20 Etapa 1: *N,N*-Dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina



25 A una suspensión de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benzene (2 g, 9,56 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron 2-(dimetilamino)etanol (2,56 g, 28,7 mmol) y K₂CO₃ (2,64 g, 19,13 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a ta. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (AE al 10 %:EP al 90 %, columna de 3 g de sílice). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 5:1, F_r = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de *N,N*-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina (1,35 g, 4,85 mmol, rendimiento del 50,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,20-4,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,81-2,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H); ES-LCMS m/z 279,1 (M+H).

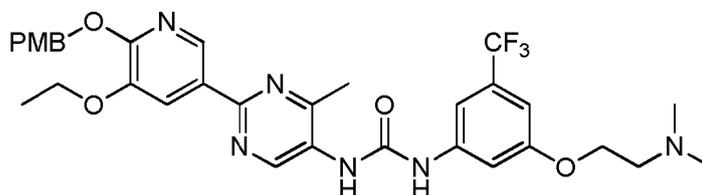
35 Etapa 2: 3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina



40 A una suspensión de *N,N*-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina (900 mg, 3,23 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (172 mg, 0,162 mmol) (al 10 %). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂ (103,421 kPa (15 psi)) a 26 °C durante 3 h. Después, la solución se filtró y se concentró. La 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina resultante (600 mg, 2,417 mmol, rendimiento del 74,7 %). TLC (EP/AE = 1:1, F_r = 0,4): ¹H RMN

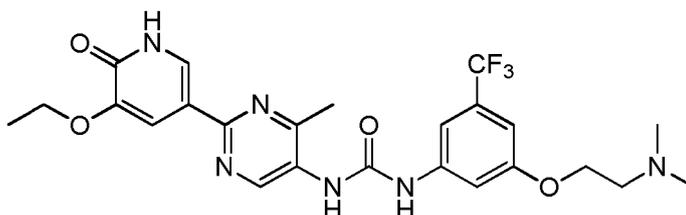
(400 MHz, CDCl₃) δ 6,58-6,51 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,06-4,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s a, 2H), 2,73-2,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 249,1 (M+H).

5 Etapa 3: 1-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



10 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,506 mmol) y 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina (126 mg, 0,506 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron Et₃N (0,211 ml, 1,517 mmol) y DPPA (209 mg, 0,759 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre AE y una solución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EP/AE = 1:1, *F_r* = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (150 mg, 0,234 mmol, rendimiento del 46,3 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08-8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,93-6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 5,39 (s, 2H), 4,30-4,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,19-4,14 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 641,3 (M+H).

20 Etapa 4: Diclorhidrato de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

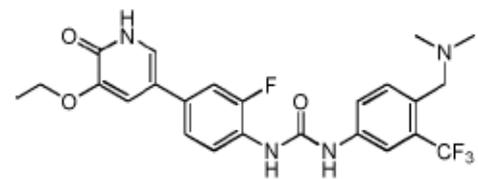
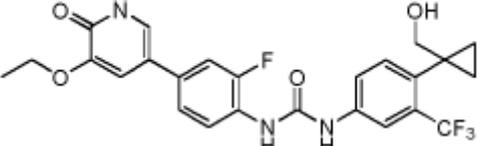
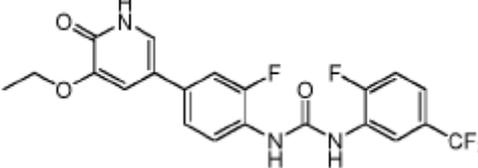
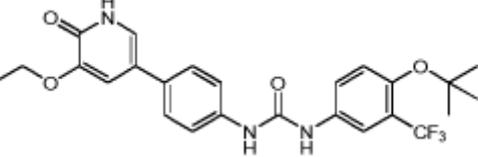
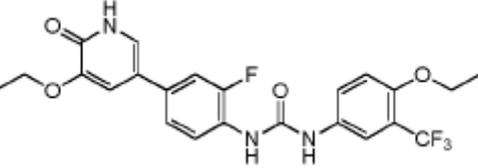
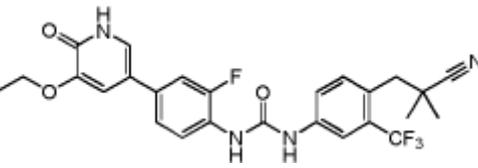
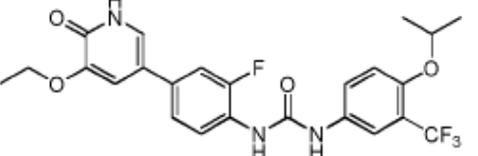
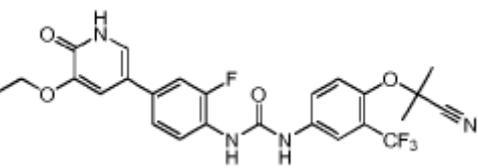


25 A una suspensión de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,156 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (16,61 mg, 0,156 mmol, al 10 %). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂ (103,421 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 3 h. Después, la solución se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DC /Columna: ASB C18 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 23-53(B%)) para producir un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (25,02 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 26,9 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, *F_r* = 0,4): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,21-4,16 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 1,51-1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 521,2 (M+H).

40 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos anteriormente, los ejemplos marcados con un asterisco (*) se incluyen con fines de referencia:

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
75*		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 8H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 500,0 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
76		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,356 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58-7,55 (2H), 7,41 (dd, $J = 2,0$ Hz y Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,08 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 493,1 (M+H)
77		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H), 4,18 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,48 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,84-0,97 (m, 4H);	ES-LCMS m/z 506,0 (M+H)
78		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) 8,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 454,0 (M+H)
79		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), (m, 5H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26 ($J = 9,2$ Hz, 1H), 4,18-4,13 (m), 1,48-1,42 (m, 3H), 1,41 (s, 9H);	ES-LCMS m/z 490,1 (M+H)
80		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (t, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,80$ Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, $J = 2,80$ Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,12-7,09 (d, $J = 2,80$ Hz, 2H), 4,13-4,08 (m, 4H), 1,45 (d, $J = 7,00$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 7,00$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 480 (M+H)
81		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,11 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,37 (s, 6H);	ES-LCMS m/z 517,1 (M+H)
82		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H);	ES-LCMS m/z 494,1 (M+H)
83		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 2,4, 12,8$ Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,13 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,75 (s, 6H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 519,1 (M+H)

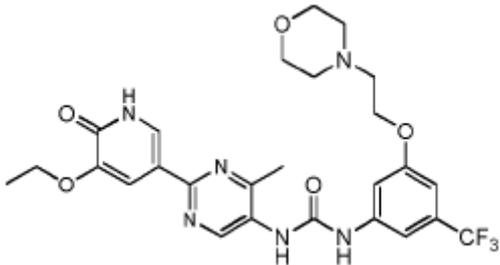
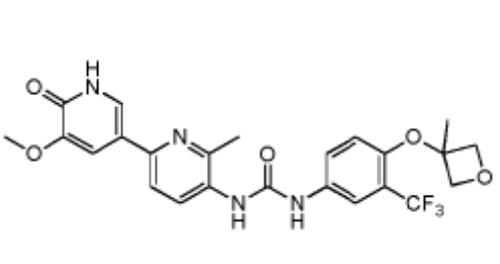
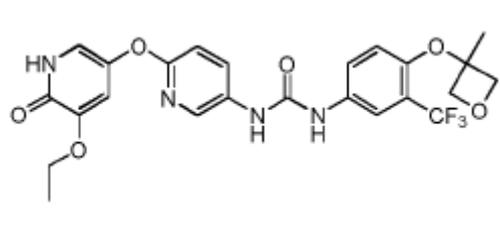
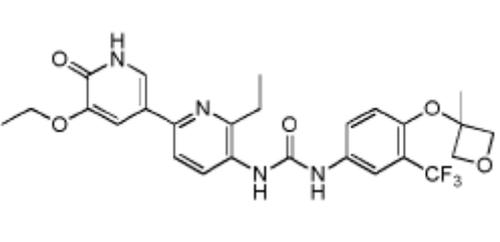
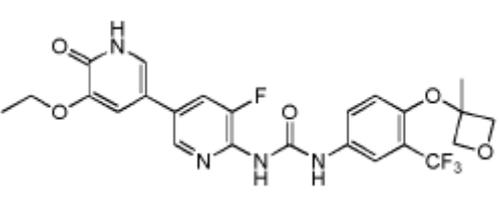
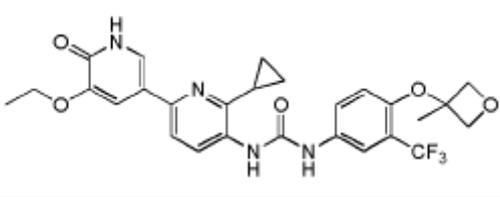
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
84		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,12 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 2H), 1,49-1,48 (m, 6H);	ES-LCMS m/z 536,2 (M+H)
85		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,15 (t, J = 8,60 Hz, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 7,64-7,61 (dd, J = 9,20, 2,80 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 1H), 2,45-2,14 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 3H), 1,50-1,37 (m, 9H);	ES-LCMS m/z 577,1 (M+H)
86*		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 7,49-7,33 (m, 4H), 6,92-5,90 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,66 (1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 452,1 (M+H)
87		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 538,9 (M+H)
88		¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 9,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,36 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,54 (s a, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99-0,84 (m, 4H);	ES-LCMS m/z 504,2 (M+H)
89		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 495,1 (M+H)
90		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7,51 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 540,1 (M+H)
91		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,18 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 538,9 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
92		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 1,46 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 495,1 (M+H)
93		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 12,8, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (<i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,20-6,93 (m, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 4,54 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 504,2 (M+H)
94		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 8,10 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 1H), 6,63-6,61 (1H), 4,90 (s, 2H), 4,62 (d, <i>J</i> = 8,0, 6,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 494,1 (M+1)
95		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,15 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28-7,23 (1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,62 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,75 (s, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 507,1 (M+H)
96		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 520,1 (M+H)
97		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,83 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 2H), 4,63 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,15-4,14 (m, 2H), 2,38 (3H), 1,72 (s, 3H), 1,49 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 519,2 (M+H)
98		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,23 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,15 (d, 9,2 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 476,1 (M+H)

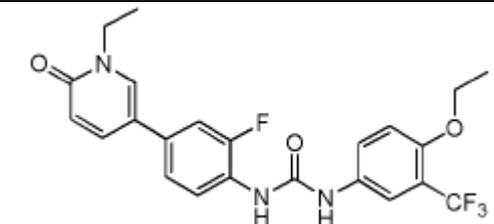
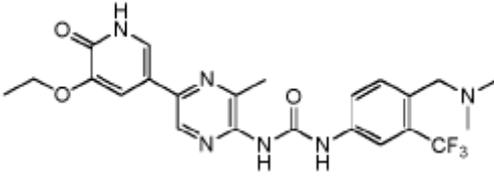
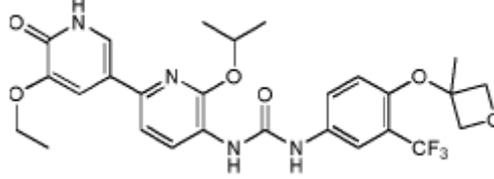
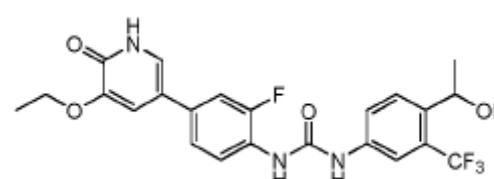
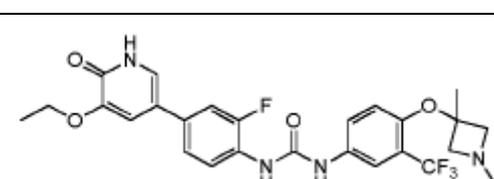
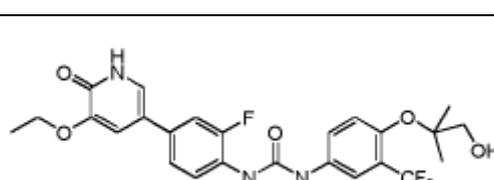
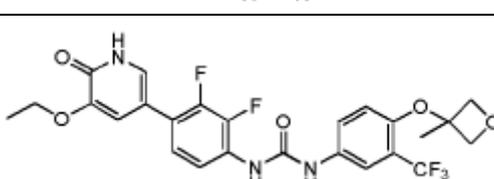
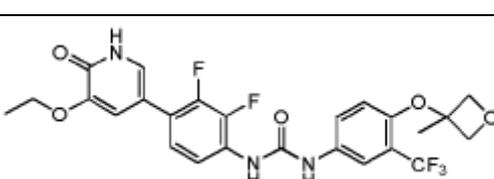
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
99		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11,89 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,05-9,01 (m, 2H), 7,88 (1H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 5H), 3,57-3,48 (m, 5H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 563,3 (M+H)
100		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,84-8,86 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,80 Hz, 1H), 7,72-7,71 (d, <i>J</i> = 2,00 Hz, 1H), 7,55 (t, <i>J</i> = 4,20 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,40 Hz, 6,65-6,63 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,58-7,56 (1H), 6,67-6,64 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 4,90-4,89 (d, <i>J</i> = 4,40 Hz, 2H), 4,64-4,62 (d, <i>J</i> = 7,20 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,72 (s, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 505 (M+H)
101*		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,61 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 521,0 (M+H)
102		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8,12-8,10 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 6,62-6,60 (m, 1H), 4,89-4,88 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 4,63-4,61 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 533,1 (M+H)
103		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (d, <i>J</i> = 2,00 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,69-7,67 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,35-7,34 (d, <i>J</i> = 2,40 Hz, 7,24-7,23 (d, <i>J</i> = 2,40 Hz, 1H), 5,66-6,63 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), (m, 2H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,13-4,11 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,46 (t, <i>J</i> = 7,00 Hz, 3H);	ES-LCMS <i>m/z</i> 523,1 (M+H)
104		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 6,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,16-1,29 (m, 4 H);	ES-LCMS <i>m/z</i> : 545,2 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
105		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J =$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,13-4,12 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 519,1 (M+H)
106		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) 8,60 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 505,1 (M+H)
107		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 2,8; 6,4$ Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 3H), 4,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H);	ES-LCMS m/z 486,1 (M+H)
108		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 7,00$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 520,1 (M+H)
109		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 503,2 (M+H)
110		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 535,0 (M+H)
111		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 9,05 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,60 (s a, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,83 (s a, 4H), 1,49 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 517,2 (M+H)
112		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,13 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 548,2 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
113		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 1,39 (m, 6H),	ES-LCMS m/z 464,0 (M+H)
114		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 1,52 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 491,0 (M+H)
115		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,62 (d, J = Hz, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (t, J = 8,8 Hz, 9H);	ES-LCMS m/z 563,2 (M+H)
116		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,16 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,36-7,35 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,21-4,16 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,49-1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41-1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 480,0 (M+H)
117		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,93-6,84 (1H), 4,66-4,57 (m, 2H), 4,39-4,30 (M+H) (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 535,2 (M+H)
118		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (s, 6H);	ES-LCMS m/z 524,2 (M+H)
119		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,98-7,94 (m, 1H), 7,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,91-4,90 (m, 2H), 4,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 540,1 (M+H)
120		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, J = 8,49 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,57 - 7,67 (m, H), 7,27 - 7,42 (m, 4 H), 4,15 (c, J = 6,84 Hz, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 1,46 (t, J = 6,95 Hz, 3 H), 1,41 (s, 6 H);	ES-LCMS m/z 508 (M+H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
121		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,14-8,10 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,60 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H);	ES-LCMS m/z 526,2 (M+ H)
122		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,16 (t, $J = 8,49$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,65$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,04, 2,43$ Hz, 1H), 7,27 - 7,46 (m, 4), 7,22 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 11,47, 5,95$ Hz, 1H), 4,18 $J = 6,84$ Hz, 2H), 3,73 (dd, $J = 11,69, 6,17$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 11,47, 4,85$ Hz, 1H), 1,48 (t, $J = 6,95$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,17$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 510 (M+H)
123		^1H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,13 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,52-7,51 (m), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (3H), 4,15 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), (s, 3H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,97-0,93 (m, 4H);	ES-LCMS m/z 522,1 (M+H)
124		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,16 (1H), 6,94 (t, $J = 55,6$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,95 (s, 4,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 504,2 (M+H)
125		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64-7,57 (m), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,8, 12,3$ Hz, 1H), 7,38-7,22 (m, 3H), 4,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,47 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 530,1 (M+H)
126		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,28-6,90 (m, 3H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,90-4,62 (m, 4H), 1,72 (s, 3H);	ES-LCMS m/z 544,1 (M+H)
127		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 489,2 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
128		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37-7,22 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 1,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 454,1 (M+H)
129		^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,16-8,12 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,13-4,09 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,47-1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 494,1 (M+H)
130		^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 522,1 (M+H)
131		^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) 7,77 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,51-7,50 (m, 5H), 7,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 518,2 (M+H)
132		^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,17-8,12 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,26-7,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,12-4,10 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,47-1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 466,0 (M+H)
133		^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,51 (dd, $J = 13,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,86 (m, 2H), (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 522,1 (M+H)
134		^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,13 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,30-2,28 (m, 4H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 536,2 (M+H)
135		^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,51 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 503,1 (M+H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
136		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 6,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H);	ES-LCMS m/z 536,1 (M+H)
137		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (dd, J = 9,20, 2,40 Hz, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,40, 2,00 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,71 (s, 3H);	ES-LCMS m/z 474,1 (M+H)
138		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 4H), 6,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,88-1,87 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 536,1 (M+H)
139		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 1,51 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,47 (s, 6H);	ES-LCMS m/z 526,2 (M+H)
140		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 5H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 504,2 (M+H)
141		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42-8,41 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 8,23-8,21 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,93-6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23-4,17 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,49-1,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 452,1 (M+H)
142		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59-7,33 (m, 4H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,47 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H);	ES-LCMS m/z 520,2 (M+H)
143		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, J = Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,91 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	2,4 ES-LCMS m/z 496,1 (M+H)

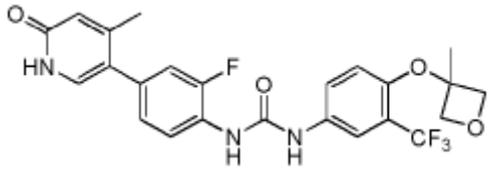
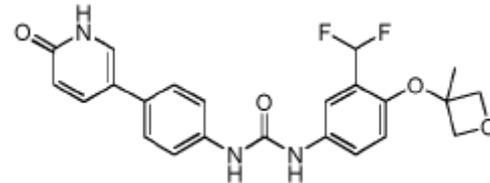
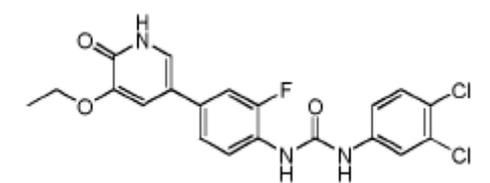
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
152		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 4H), 4,17-4,12 (m, 2H), 1,48 (J = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 470,0 (M+H)
153		^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,83 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,80-8,87 (m, 1H), 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08-8,18 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 13,1; 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,26 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,06 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,34 ppm (t, J = 7,0 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z : 498,3 (M+H)
154		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 4H), 5,57-5,44 (m, 1H), 4,66-4,63 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,89-3,50 (m, 4H), 2,68-2,36 (m, 2H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 537,2 (M+H)
155		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64-8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 5H), 7,03 (s, 1H)	ES-LCMS m/z 449,9 (M+H)
156		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,78 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2 H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 454,1 (M+H)
157		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21-8,18 (m, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 5H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H);	ES-LCMS m/z 460,1 (M+H)
158		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ y CD_3OD) δ 9,85-9,84 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 461,0 (M+H)
159		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15-8,11 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,57-7,54 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,30-7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27-7,26 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,13-7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,16-4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,47-1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H);	m/z 538,2 (M+H)

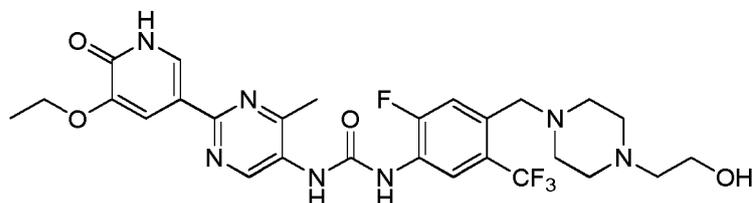
(continuación)

Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
160		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,49-7,48 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,39-7,35 (t, J = Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,00 Hz, 6,92 (t, J = 50,00 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 1,32-1,31 (d, J = 6,00 Hz, 6H);	ES-LCMS m/z 476 (M+H)
161		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60-7,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 2H), 1,49 (t, J = 6,8 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z : 542,2 (M+H)
162		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 7,52-7,50 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,30 (d, J = Hz, 3H), 4,15-4,14 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,00 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 479 (M+H)
163		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (dd, J = 9,60, 2,80 Hz, 8,00-7,99 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,20, 1H), 7,54-7,51 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,80, 1H), 6,94 (dd, J = 9,20, 0,40 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 3,00, 6H);	ES-LCMS m/z 432 (M+H)
164		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,13 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H);	ES-LCMS m/z 518,0 (M+H)
165		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18-8,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 4,20-4,15 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,34-3,32 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,48-1,45 (t, J = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 507,0 (M+H)
166		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,80 (s, 1H), 9,01-8,97 (m, 2H), 8,23-8,11 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 2,0 Hz, 13,2 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06-4,05 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 540,1 (M+H)
167		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,26-8,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,19-7,14 (3H), 4,14-4,11 (m, 3H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 536,2 (M+H)

(continuación)

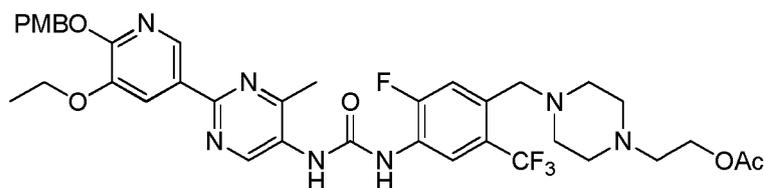
Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
168		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (dd, $J = 2,4$ Hz y $7,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 2,4$ Hz y Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,66 ($J = 8,9$ Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 2H), 4,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,74 (s, 3H)	ES-LCMS m/z 492,2 (M+H)
169		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69-7,49 (m, 5H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,94-4,93 (m, 2H), 4,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,74 (s, 3H);	ES-LCMS m/z 442,1 (M+H)
170		^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 436,0 (M+H)

Ejemplo 171: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea



5

Etapa 1: Acetato de 2-(4-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo



10

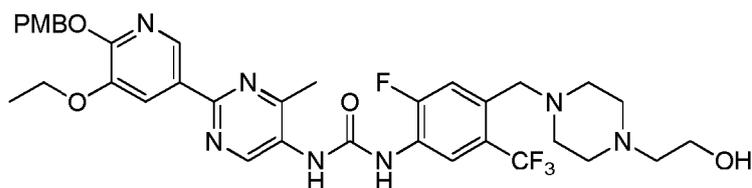
A una mezcla de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,4 g, 0,910 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron trietilamina (0,184 g, 1,821 mmol), DPPA (0,376 g, 1,366 mmol) y acetato de 2-(4-(4-amino-5-fluoro-2-(trifluorometil) bencil)piperazin-1-il)etilo (0,473 g, 0,910 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, y se purificó con una columna (DCM/MeOH =15:1, $F_r = 0,4$) para dar acetato de 2-(4-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo (340 mg, 0,292 mmol, rendimiento del 32,1 %) en forma de un sólido de color pardo: ^1H RMN (METANOL- d_4 , 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 4H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,16-4,24 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,50-2,61 (m, 10H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,40-1,47 (m, 3H); ES-LCMS m/z 756,2 (M+H).

15

20

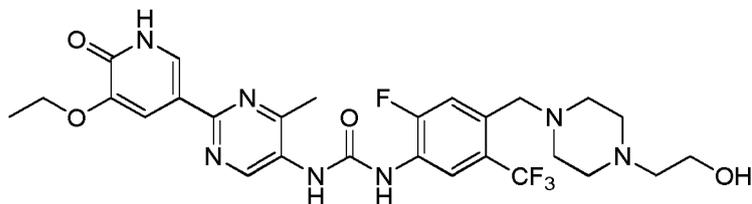
Etapa 2: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metil pirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea

25



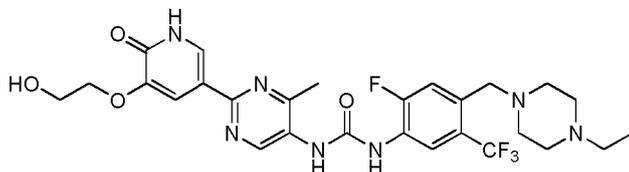
5 A una mezcla de acetato de 2-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo (340 mg, 0,292 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH (35,1 mg, 0,877 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1, $F_r = 0,4$) para dar 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea (120 mg, 0,101 mmol, rendimiento del 34,5 %) en forma de un sólido de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,04 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 7,30 (s a, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (d, $J = 5,3$ Hz, 4H), 2,67-2,61 (m, 10H), 2,17 (s, 3H), 1,41 (m, 3H); ES-LCMS m/z 714,3 (M+H).

15 Etapa 3: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea

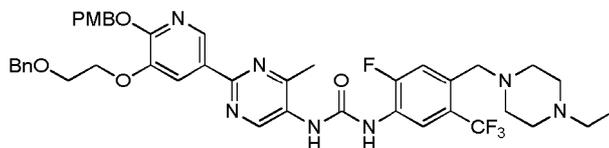


20 A una mezcla de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea (120 mg, 0,101 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) se le añadieron cloruro de hidrógeno, y metanol (solvato) (0,252 ml, 1,009 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, y se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 x 25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Descripción del Perfil del Gradiente: 17-37 (B%)) para dar triclóridrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea (18,5 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 24,91 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (s a, 2H), 4,38 (s a, 2H), 4,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,40 (d, $J = 4,4$ Hz, 10H), 2,70 (s, 3H), 1,51 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 594,4 (M+H).

30 Ejemplo 172: 1-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxi-etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



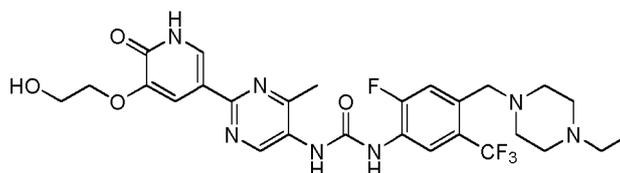
35 Etapa 1: 1-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxi-etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



40 A una mezcla de ácido 2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,25 g, 0,449 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron trietilamina (0,091 g, 0,897 mmol), DPPA (0,185 g, 0,673 mmol) y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (0,152 g, 0,449 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por

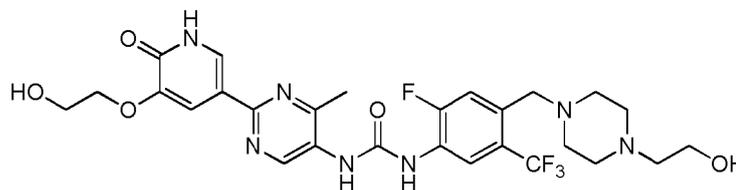
cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20:1, $F_r = 0,4$) para dar 1-(2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (205 mg, 0,226 mmol, rendimiento del 50,3 %) en forma de un sólido de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 7H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,20-3,07 (m, 10H), 2,58 (s, 3H), 1,35-1,32 (m, 3H); ES-LCMS m/z 804,2 (M+H).

Etapa 2: 1-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

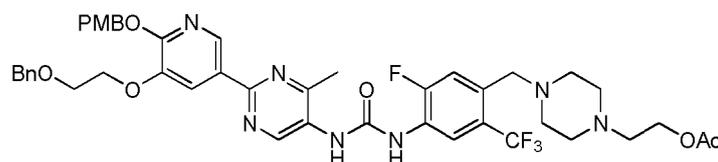


Una mezcla de 1-(2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (100 mg, 0,110 mmol) en cloruro de hidrógeno, y H_2O (1428 μl , 11,01 mmol) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, y se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 x 25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Descripción del Perfil del Gradiente: 15-45 (B%)) para dar triclóridrato de 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (24,87 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 32,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,25 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,94 (s a, 2H), 3,66 (s a, 2H), 3,48-3,33 (m, 4H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,01-2,77 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 594,3 (M+H).

Ejemplo 173: 1-(2-Fluoro-4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

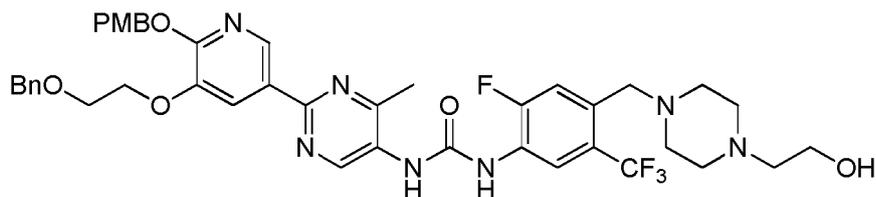


Etapa 1: Acetato de 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo



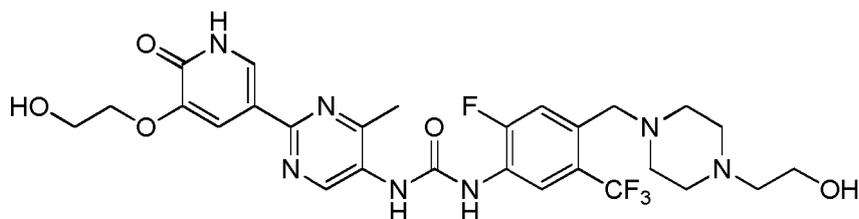
A una mezcla de ácido 2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (0,5 g, 0,897 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron trietilamina (0,182 g, 1,795 mmol), DPPA (0,370 g, 1,346 mmol) y acetato de 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo (420 mg, 0,341 mmol, rendimiento del 38,0 %) en forma de un sólido de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,70 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25-7,15 (m, 6H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,31-4,24 (m, 4H), 3,87 (s a, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,87-2,74 (m, 6H), 2,61-2,57 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ES-LCMS m/z 862,2 (M+H).

Etapa 2: 1-(2-(5-(2-(Benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea



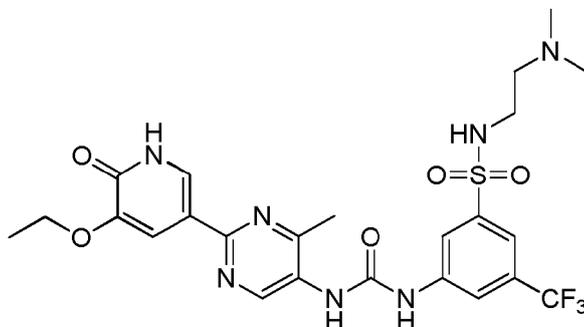
A una mezcla de acetato de 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-il)etilo (420 mg, 0,341 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH (40,9 mg, 1,023 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC (DCM:MeOH = 10:1, $F_r = 0,4$) para dar 1-(2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea (110 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 25,6 %) en forma de un sólido de color pardo: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,02 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,28 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 7,33-7,22 (m, 4H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,24 (s a, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,51-2,34 (m, 10H), 2,17 (s, 3H); ES-LCMS m/z 820,2 (M+H).

Etapas 3: 1-(2-Fluoro-4-((4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxi)etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

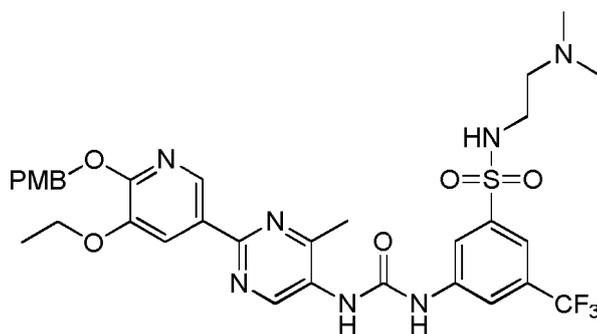


Una mezcla de 1-(2-(5-(2-(benciloxi)etoxi)-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)urea (110 mg, 0,087 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (1,5 ml, al 18 %) se agitó a 80 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, y se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 x 25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Descripción del Perfil del Gradiente: 10-40 (B%)) para dar triclóhidrato de 1-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxi)etoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (32,5 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 51,8 %) en forma de un sólido de color amarillo: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,79-8,74 (m, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 4,14 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,98-3,92 (m, 4H), 3,67-3,34 (m, 10H), 2,66 (s, 3H); ES-LCMS m/z 610,3 (M+H).

Ejemplo 174: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida

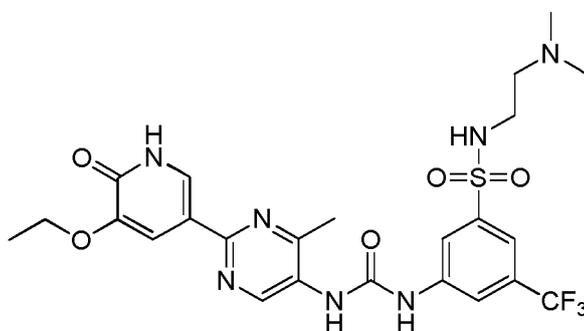


Etapas 1: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida



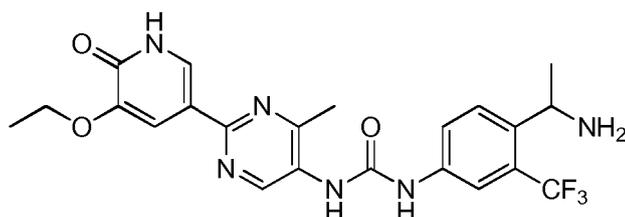
5 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (1016 mg, 2,57 mmol), 3-amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)-bencenosulfonamida (800 mg, 2,57 mmol) y Et₃N (0,716 ml, 5,14 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió en porciones fosforazidato de difenilo (0,701 ml, 3,08 mmol). Después, la mezcla se agitó en atmósfera de N₂ y se calentó a 80-90 °C a reflujo durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 20:1 a 10:1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para dar el material en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson 215/Columna: Gemini C18 10u 150 x 25 mm/Fase móvil A: agua con 0,01 mol/l de NH₃H₂O/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 60-90 (B%)) para proporcionar el producto puro de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (170 mg, 0,205 mmol, rendimiento del 8,0 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,18 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 584,2 (M-PMB+H), 704,2 (M+H).

20 Etapa 2: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida



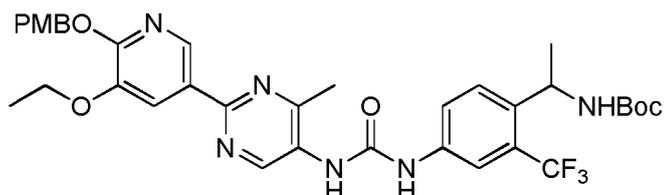
25 A una solución de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (170 mg, 0,242 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml, 0,242 mmol). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. Después, el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: AA /Columna: Gemini C18 10u 150 x 25 mm /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 5-35 (B%)) para proporcionar el producto puro de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (98 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 65,4 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,94 (s a, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,77 (s a, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,03 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,15 (s a, 3H), 2,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,53 (s, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 584,2 (M+H).

40 Ejemplo 175: 1-(4-(1-Aminoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



Etapa 1: (1-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

5



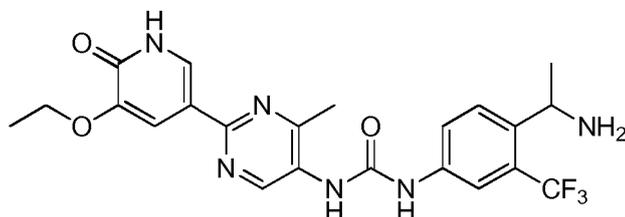
A una mezcla de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,253 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadieron Et₃N (0,053 ml, 0,379 mmol), fosforazidato de difenilo (84 mg, 0,303 mmol), (1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (92 mg, 0,303 mmol) y DMAP (3,09 mg, 0,025 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y después se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, F_r = 0,6) para producir un sólido de color amarillo de (1-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 28,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 697,1 (M+H).

10

15

Etapa 2: 1-(4-(1-Aminoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

20



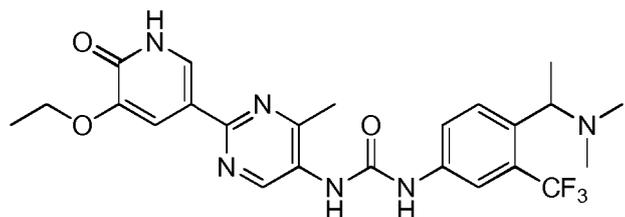
A una solución de (1-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0,086 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 x 25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Descripción del Perfil del Gradiente: 10-40(B%)) para producir un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(4-(1-aminoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (19,4 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 41,0 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,74 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 477,0 (M+H). TLC (DCM/MeOH = 8:1, F_r = 0,2).

25

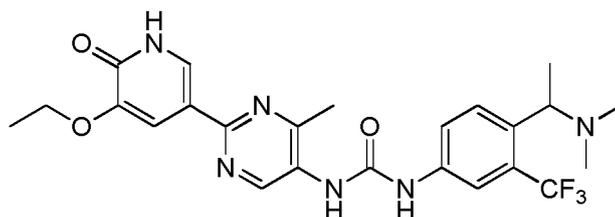
30

Ejemplo 176: 1-(4-(1-(Dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

35

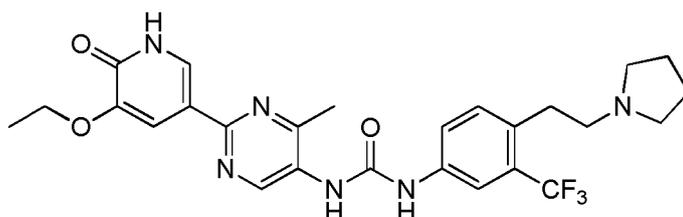


Etapa 1: 1-(4-(1-(Dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

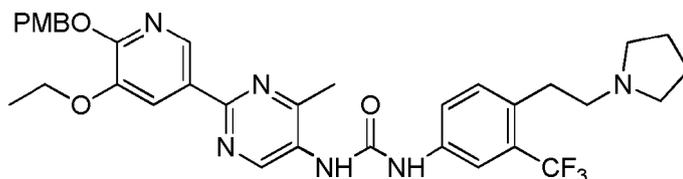


5 A una solución de 1-(4-(1-aminoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (40 mg, 0,084 mmol) se le añadieron ácido fórmico (5 ml, 130 mmol) y formaldehído (7 ml, 94 mmol). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se calentó a 70 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró y se hizo alcalina mediante la adición de exceso de solución al 50 % de NaOH. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson GX281; Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 µm; Fase móvil A: Agua (solución al 0,05 % de amoníaco); Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 30-60 (B%); Caudal: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 10 min) para producir un sólido de color blanco de 1-(4-(1-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (19,81 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 45,9 %) sin purificación adicional. TLC (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,2): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 4,13 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 505,1 (M+H).

Ejemplo 177: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



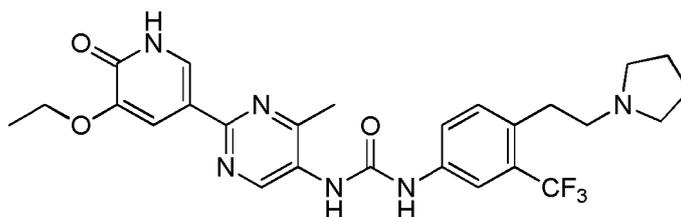
20 Etapa 1: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea



25 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (800 mg, 2,023 mmol), 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)anilina (575 mg, 2,226 mmol) y Et_3N (0,846 ml, 6,07 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió en una porción fosforazidato de difenilo (835 mg, 3,03 mmol). Después, la mezcla se agitó en atmósfera de N_2 y se calentó a 100 °C durante 3 horas. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 20:1 a 5:1) para producir un producto en bruto

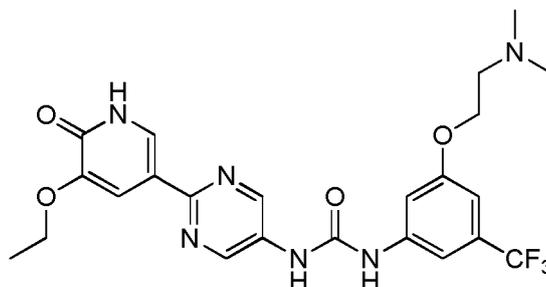
30 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (300 mg, 0,300 mmol, rendimiento del 14,8 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,42-3,36 (m, 4H), 3,31 (s a, 3H), 3,21-3,11 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (s a, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS: m/z 531,3 (M-PMB+H), 651,3 (M+H).

40 Etapa 2: 1-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea

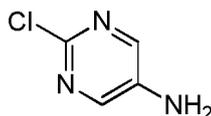


5 A una solución de 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (300 mg, 0,461 mmol) en diclorometano (18 ml) se le añadió gota a gota TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa: (Instrumento: Gilson 215/Columna: Gemini C18 10u 150 x 25 mm/Fase móvil A: Agua (0,01 mol/l de NH₃H₂O)/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 36-76 (B%)) para proporcionar el producto puro 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (35,6 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 14,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,62 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,67 (s a, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,87 (s a, 4H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS: m/z 530,4.

15 Ejemplo 178: diclorhidrato de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea

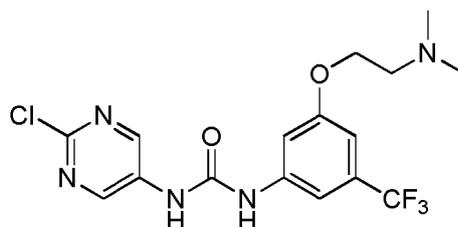


20 Etapa 1: 2-Cloropirimidin-5-amina



25 A una solución de 2-cloro-5-nitropirimidina (5 g, 31,3 mmol) y cinc (20,49 g, 313 mmol) en Metanol (150 ml) se le añadió cloruro de amonio (16,77 g, 313 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 3/1 a 1/1). Todas las fracciones que contenían producto, según se descubrió mediante análisis por TLC (EP/AE = 1/1, F_r = 0,5), se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo de 2-cloropirimidin-5-amina (1 g, 7,72 mmol, rendimiento del 24,63 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,04 (s, 2H); ES-LCMS m/z 130,1 (M+H).

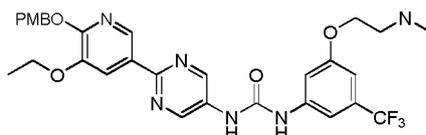
Etapa 2: 1-(2-Cloropirimidin-5-il)-3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)-fenil)urea



35 A una solución de 2-cloropirimidin-5-amina (100 mg, 0,772 mmol) en THF (15 ml) se le añadió trifosgeno (80 mg, 0,270 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color amarillo de 2-cloro-5-isocianatopirimidina (120 mg, 0,744 mmol, rendimiento del 96 %). A una solución de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-

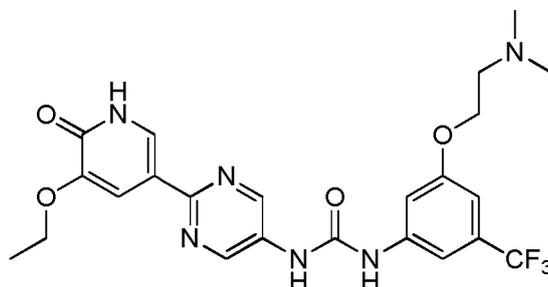
(trifluorometil) anilina (192 mg, 0,771 mmol) y Et₃N (0,323 ml, 2,314 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución de 2-cloro-5-isocianatopirimidina (120 mg, 0,771 mmol) en THF (15 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se distribuyó entre DCM (30 ml) y H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido de color amarillo de 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea (300 mg, 0,743 mmol, rendimiento del 96 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,86 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,17 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 6H); ES-LCMS m/z 404,2 (M+H).

10 Etapa 3: 1-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea



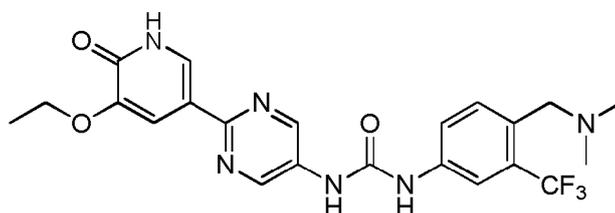
15 Una solución de 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea (150 mg, 0,371 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (143 mg, 0,371 mmol), PdCl₂(dppf) (27,2 mg, 0,037 mmol) y Cs₂CO₃ (242 mg, 0,743 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) y agua (6 ml) se agitó a 110 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La capa orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1, F_r = 0,2) para producir un sólido de color amarillo de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (60 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 24,5 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,98 (s, 2H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (s a, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 4,27 - 4,21 (m, 3H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 627,3 (M+H), 507,2 (M+H-PMB).

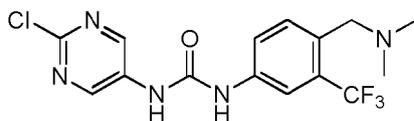
25 Etapa 4: diclorhidrato de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea



30 Una solución de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (60 mg, 0,096 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético, y diclorometano (solvato) (5 ml, 3,72 mmol) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DG /Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 um /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 18-48 (B%)) para producir un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (20 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 36,1 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,96 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 2H), 4,20 - 4,15 (m, 2H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,49 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 507,3 (M+H).

45 Ejemplo 179: 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea



Etapa 1: 1-(2-Cloropirimidin-5-il)-3-(4-dimetilamino)metil-3-trifluorometil-fenil)-urea

5

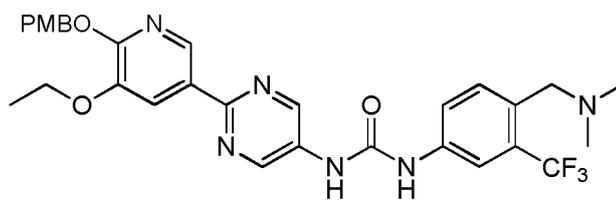
A una solución de 2-cloropirimidin-5-amina (200 mg, 1,544 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (151 mg, 0,509 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (240 mg), que se usó para la siguiente etapa: ES-LCMS m/z 188,0 (M+MeOH). A una solución de 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina (337 mg, 1,543 mmol) y trietilamina (156 mg, 1,543 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 2-cloro-5-isocianatopirimidina (240 mg, 1,543 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna Phenomenex Synergi C18 250 x 21,2 mm x 4 μ m Condiciones HCl al 0,05 %-ACN Comienzo B 13 Fin B 43 Tiempo de Gradiente (min) 10 100 % de B Tiempo de mantenimiento (min) 3 Caudal (ml/min) 25) para proporcionar el producto diclorhidrato de 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea (90 mg, 0,199 mmol, rendimiento del 12,88 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,87 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,93 (s, 6H); ES-LCMS m/z : 374,1 (M+H)

10

15

Etapa 2: 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea

20



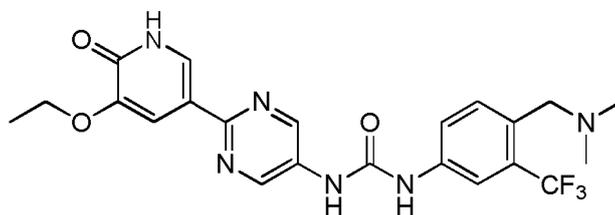
25

La mezcla de 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)-fenil)urea (50 mg, 0,134 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (51,5 mg, 0,134 mmol), Cs_2CO_3 (43,6 mg, 0,134 mmol), y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9,79 mg, 0,013 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) agua (1 ml) se agitó a 110 °C durante 0,5 h en el microondas. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. Después de la purificación por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4), se obtuvo el producto de 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (75 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 70,5 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,98 (s, 2H), 8,66 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,17 (c, J = 6,98 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,66 (s a, 2H), 2,41 (s, 6H), 1,44 (t, J = 6,95 Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 597,2 (M+H)

30

Etapa 3: 1-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea

35



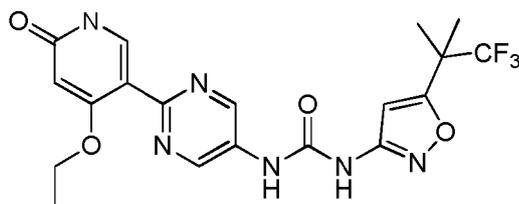
40

A una solución de 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (75 mg, 0,094 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,145 ml, 1,886 mmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 μ m Condiciones HCl al 0,05 %-ACN Comienzo B 14 Fin B 44 Tiempo de Gradiente (min) 12,2 100 % de B Tiempo de Mantenimiento (min) 2,5 Caudal (ml/min) 22) para proporcionar el producto de diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (17,06 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 31,3 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,93 (s, 2H) 8,07 (m, 2H) 7,86 (m, 2H) 7,69 (d, J =8,31 Hz, 1H) 4,45 (s, 2H) 4,14 (c, J = 6,85 Hz, 2H), 2,92 (s, 6H) 1,47 (t, J = 6,85 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 477,2 (M+H)

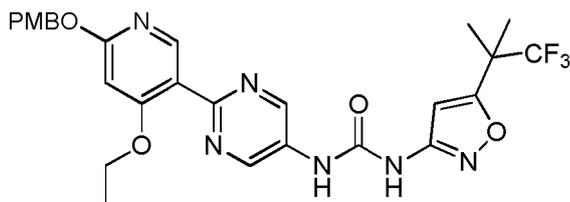
45

Ejemplo 180: Clorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

50



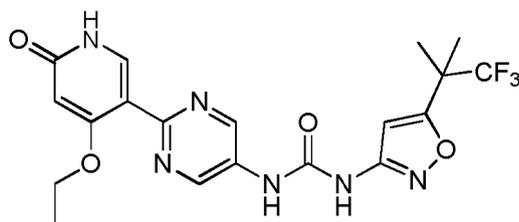
5 Etapa 1: 1-(2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



10 A una solución de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxílico (300 mg, 0,787 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (153 mg, 0,787 mmol), fosforazidato de difenilo (325 mg, 1,180 mmol) y Et₃N (0,219 ml, 1,573 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4) para proporcionar el producto de color amarillo de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (50 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 6,7 %):

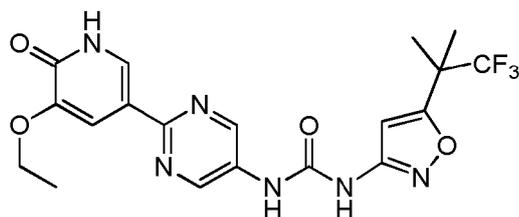
15 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 9,04 (s, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 7,26 (d, *J* = 7,28 Hz, 2 H) 7,19 - 7,22 (m, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 6,48 - 6,52 (m, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,12 - 4,18 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 1,61 (s, 6 H) 1,36 - 1,39 (m, 3 H); ES-LCMS *m/z* 573,2 (M+H).

20 Etapa 2: Clorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



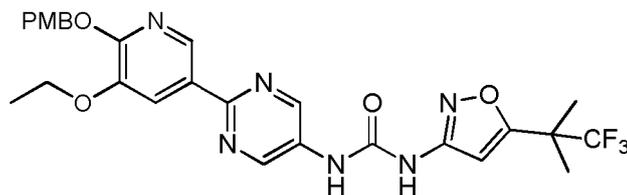
25 A una solución de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (50 mg, 0,087 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,067 ml, 0,873 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. Después de la inspección por LCMS, se determinó que el material se había consumido. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna Gemini 150 x 25 5u Condiciones HCl al 0,05 %-ACN Comienzo B 14 Fin B 44 Tiempo de Gradiente (min) 100 % de B Tiempo de Mantenimiento (min) Caudal (ml/min) 25) para dar el producto de clorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (10,38 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 24,3 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 9,14 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,28 (c, 2H, *J* = 7,6 Hz), 1,61 (s, 6H), 1,45(t, *J* = 7,6 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 453,1 (M+H).

35 Ejemplo 181: Clorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea



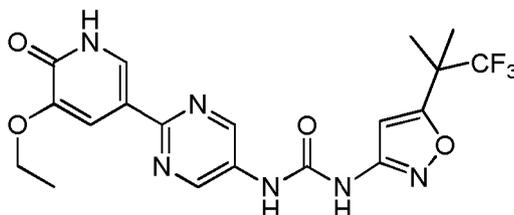
Etapa 1: 1-(2-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-

3-il)urea



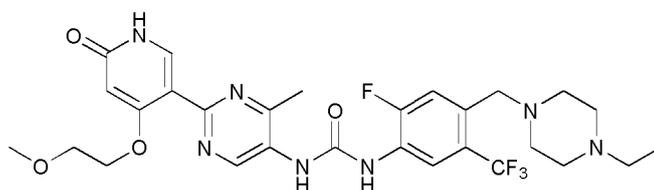
- 5 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-carboxílico (300 mg, 0,787 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió fosforazidato de difenilo (260 mg, 0,944 mmol) a 23 °C. La mezcla se agitó durante 10 min y a la mezcla anterior se le añadió Et₃N (0,164 ml, 1,180 mmol). A la mezcla se le añadió 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (153 mg, 0,787 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 10 min, y después a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,3) para proporcionar el producto en bruto de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (100 mg, pureza del 60 %, 0,087 mmol, rendimiento del 13,4 %): ES-LCMS *m/z* 573,0 (M+H).

15 Etapa 2: Clorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

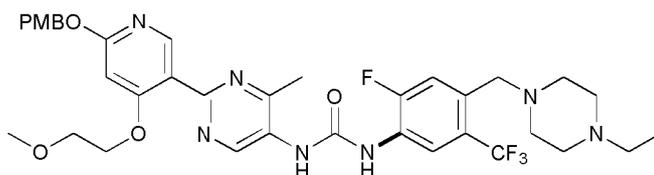


- 20 A una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (100 mg, 60 %, 0,105 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml, al 10 % en DCM). La mezcla se agitó a 23 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna Gilson GX281: Gemini 150 x 25 mm x 5 um Fase móvil A: agua con HCl al 0,1 % Fase móvil B: MeCN Temperatura de la columna: 40 °C Gradiente: 30-60 % de B 10 min Caudal: 25 ml/min). El producto de clorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea 7,71 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 14,3 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (s, 2H) 7,94 (d, *J* = 1,98 Hz, 1H) 7,71 (d, *J* = 2 Hz, 1H) 6,76 (s, 1H) 4,03 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H) 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 453,0 (M+H)

30 Ejemplo 182: 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



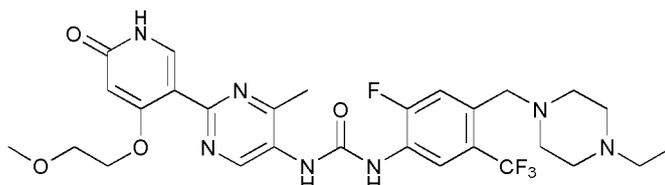
35 Etapa 1: 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea.



- 40 A una mezcla de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (79 mg, 0,259 mmol), Et₃N (0,098 ml, 0,705 mmol), y ácido 2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,235 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió fosforazidato de difenilo (97 mg, 0,353 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3) y

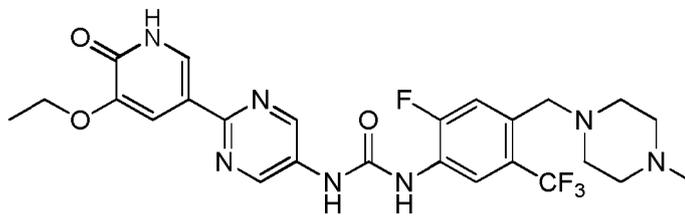
el extracto orgánico se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto de 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 46,8 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 9,32-9,25 (m, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,53-6,49 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,56-2,42 (m, 8H), 1,13-1,08 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 698,3 (M+H).

10 Etapa 2: 1-(4-((4-Etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

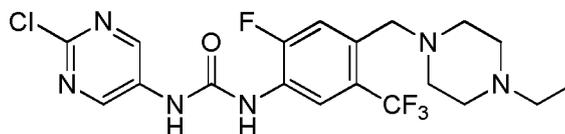


15 A una solución de 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,117 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (66,6 mg, 0,584 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Columna: Gemini 150 x 25 5 u; Fase móvil: NH₄HCO₃ 10 mM-ACN; Gradiente: B de 20 a 50 en 25 min; Caudal: 25 ml/min; Longitud de onda: 220/254 nm) y se liofilizó para proporcionar 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (19,22 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 27,1 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) 9,25 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,56 (s, 13H), 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ES-LCMS (*m/z*) (M + H) = 608,2.

25 Ejemplo 183: Triclorhidrato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

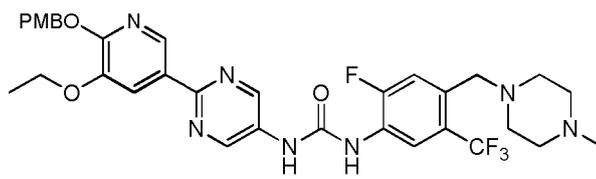


30 Etapa 1: 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



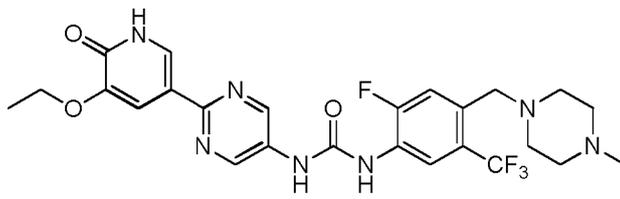
35 A una solución de 2-cloropirimidin-5-amina (100 mg, 0,772 mmol) en THF (15 ml) se le añadió trifosgeno (80 mg, 0,270 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color amarillo de 2-cloro-5-isocianatopirimidina (120 mg, rendimiento del 95 %). A una solución de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (236 mg, 0,771 mmol) y Et₃N (0,323 ml, 2,314 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución de 2-cloro-5-isocianatopirimidina (120 mg, 0,771 mmol) en THF (15 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se distribuyó entre DCM (30 ml) y H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1, *F_r* = 0,4) para producir un sólido de color pardo de 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (60 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 14,34 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,89 (s, 2H), 8,81 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,92 - 2,60 (m, 10H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 461,2 (M+H).

45 Etapa 2: 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



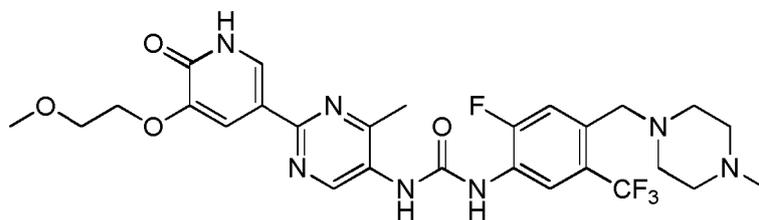
Una solución de 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (59,8 mg, 0,130 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (50 mg, 0,130 mmol), PdCl₂(dppf) (9,50 mg, 0,013 mmol) y Cs₂CO₃ (85 mg, 0,260 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) y agua (6 ml) se agitó a 110 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La capa orgánica se separó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1, F_r = 0,2) para producir un sólido de color amarillo de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (60 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 54,1 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,97 (s, 2H), 8,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,07 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 - 3,65 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 2,61 (s a, 2H), 1,47 - 1,43 (m, 3H), 1,28 (m, 3H); ES-LCMS m/z 684,3 (M+H), 564,2 (M+H-PMB).

15 Etapa 3: triclóridato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

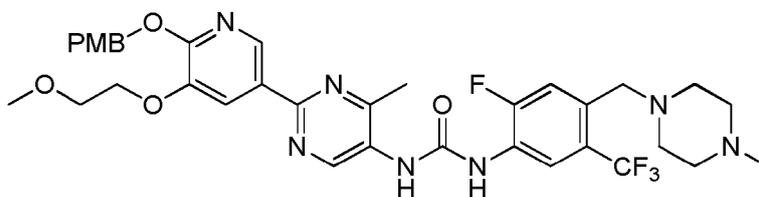


20 Una solución de 1-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (50 mg, 0,073 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (al 10 % en DCM) (2 ml, 1,488 mmol) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DB /Columna: Gemini 150 x 25 5 u /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 9-39 (B%)) para producir un sólido de color amarillo de triclóridato de 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (5 mg, 7,43 μmol, rendimiento del 10,2 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,94 (s, 2H), 8,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 3,13 (s a, 2H), 2,55 (s a, 2H), 1,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 564,2 (M+H).

30 Ejemplo 184: Triclóridato de 1-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



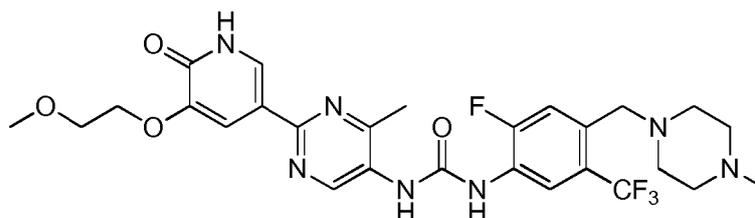
35 Etapa 1: 1-(2-Fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



40 Una solución de ácido 2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (100 mg,

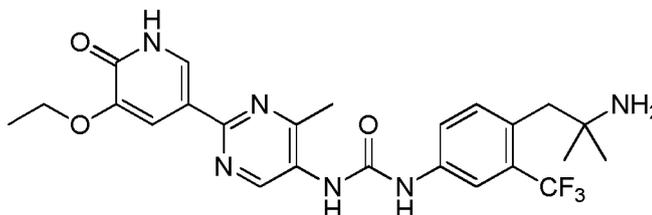
0,235 mmol), 2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)anilina (68,5 mg, 0,235 mmol), fosforazidato de difenilo (78 mg, 0,282 mmol) y Et₃N (0,066 ml, 0,470 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas en una atmósfera de N₂. El disolvente se retiró al vacío. La mezcla se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15/1, F_r = 0,3) para producir un sólido de color amarillo de 1-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (53,3 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 21 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) 9,20 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,24-4,22 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 7H), 3,69 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (m, 2 H), 3,11 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 714,2 (M+H).

Etapa 2: Triclorhidrato de 1-(2-Fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

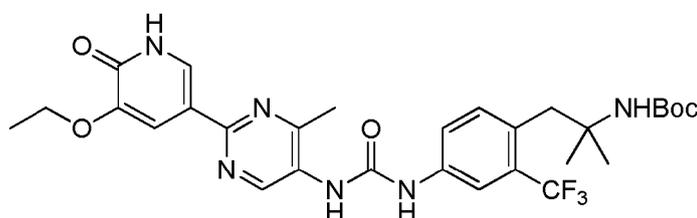


Una solución de 1-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (80 mg, 0,112 mmol) en TFA (al 10 % en DCM) (5 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi C18 250 x 21,2 mm x 4 um /Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 15-45 (B%)). Después de la liofilización, se obtuvo un sólido de color amarillo de triclorhidrato de 1-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (50 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 62,5 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 9,25 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,94 - 3,82 (m, 4H), 3,63 - 3,40 (m, 7H), 3,15 (s a, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); ES-LCMS m/z 594,2 (M+H).

Ejemplo 185: 1-(4-(2-Amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

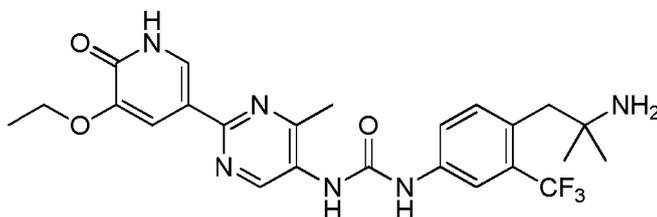


Etapa 1: (1-(4-(3-(2-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metil-pirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



A una suspensión de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (500 mg, 1,265 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadieron (1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (647 mg, 1,265 mmol), Et₃N (0,264 ml, 1,897 mmol) y fosforazidato de difenilo (522 mg, 1,897 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,4) para producir un sólido de color amarillo de (1-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)-carbamato de *terc*-butilo (124 mg, 0,152 mmol, rendimiento del 12,0 %): ES-LCMS m/z 605,4 (M+H).

Etapla 2: 1-(4-(2-Amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



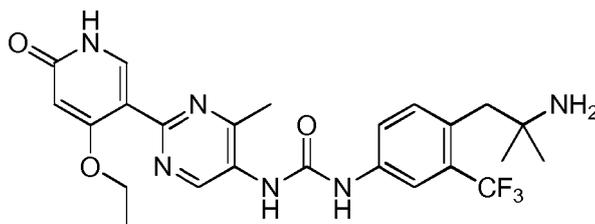
5

Una solución de (1-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (124 mg, 0,152 mmol) en HCl en EtOAc (10 ml, 4 N) se agitó a 16 °C durante 5 h. Después, la solución se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DB/Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 um /Fase móvil A: Agua (solución al 0,05 % de amoniacos)/Fase móvil B: Acetonitrilo/Gradiente: 25-55(B%)/Caudal: 25 ml/min/ Tiempo de ejecución: 10 min) para producir 1-(4-(2-amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (31,8 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 41,5 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,2): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,0, 15,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,16 (s, 6H); ES-LCMS m/z 505,2 (M+H).

10

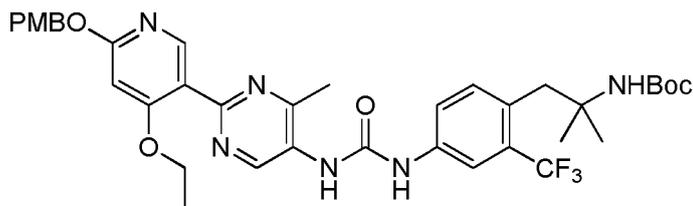
15

Ejemplo 186: 1-(4-(2-Amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



20

Etapla 1: (1-(4-(3-(2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metil-pirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo



25

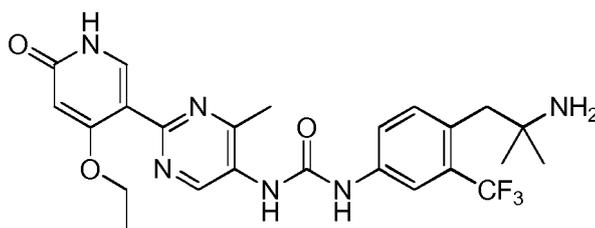
A una suspensión de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (500 mg, 1,265 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadieron (1-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (647 mg, 1,265 mmol), Et_3N (0,264 ml, 1,897 mmol) y fosforazidato de difenilo (522 mg, 1,897 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. Después, la solución se concentró y se distribuyó entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,7) para producir un sólido de color amarillo de (1-(4-(3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metil pirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,372 mmol, rendimiento del 29,4 %): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40-9,05 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,47-7,22 (m, 5H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,16 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84-3,80 (m, 3H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,42-1,35 (m, 3H), 1,24-1,20 (m, 6H); ES-LCMS m/z 725,4 (M+H).

30

35

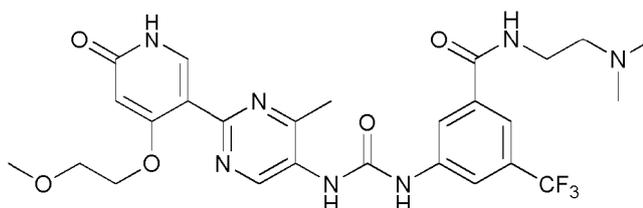
Etapla 2: 1-(4-(2-Amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

40

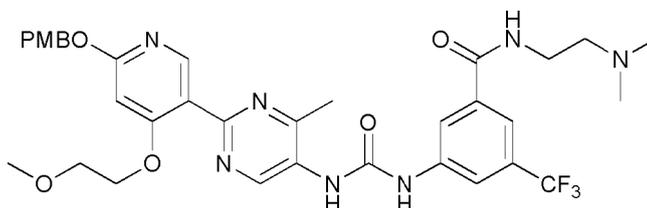


Una solución de 1-(4-(3-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,372 mmol) en HCl en EtOAc (10 ml, 4 N, 40,0 mmol) se agitó a 18 °C durante 10 h. Después, la solución se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: DB /Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 um /Fase móvil A: agua (solución al 0,05 % de amoniaco)/Fase móvil B: Acetonitrilo/Gradiente: 23-53 (B%)/Caudal: 25 ml/min/ Tiempo de ejecución: 10 min) para producir un sólido de color blanco de 1-(4-(2-amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (56,88 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 29,8 %). TLC (DCM/MeOH = 10:1, $F_r = 0,1$): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,12 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,14 (s, 6H); ES-LCMS m/z 505,1 (M+H).

Ejemplo 187: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida

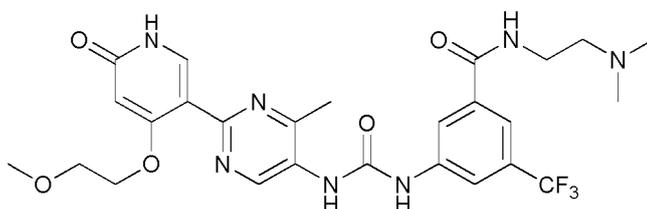


Etapa 1: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida



A una mezcla de 3-amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,349 mmol), Et_3N (0,133 ml, 0,952 mmol), y ácido 2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,317 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió fosforazidato de difenilo (131 mg, 0,476 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un residuo, que se extrajo con DCM (20 ml x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto en bruto *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida (150 mg, 0,129 mmol, rendimiento del 40,7 %) en forma de un sólido de color amarillo: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) 9,40 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 3H), 7,83 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 3H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 3H), 3,18-3,13 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); ES-LCMS (m/z) (M + H) = 698,4.

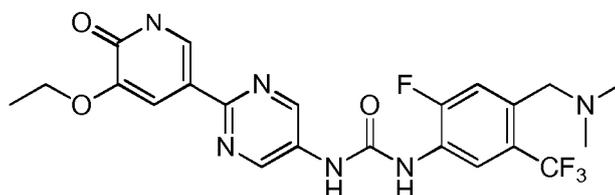
Etapa 2: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida



A una solución de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-4-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida (150 mg, 0,129 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (73,5 mg, 0,645 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Columna: Gemini 150 x 25 5 u; Fase móvil: agua (hidróxido de amoníaco al 0,05 % v/v)-ACN; Gradiente: B de 14 a 44 en 10 min; Caudal: 25 ml/min; Longitud de onda: 220 /254 nm) y se liofilizó para proporcionar *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida (45,4 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 60,9 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 9,17 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 7,81 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 6H); ES-LCMS (m/z) (M + H) = 578,4.

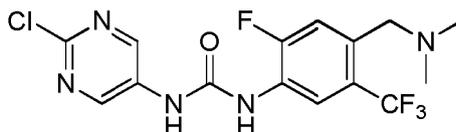
Ejemplo 188:

Diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea



Etapa 1: 1-(2-Cloropirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea

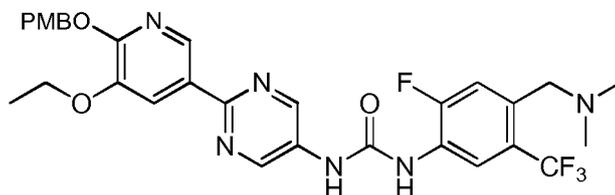
20



A una solución de 2-cloropirimidin-5-amina (150 mg, 1,158 mmol) en THF (20 ml) se le añadió carbonato de bis(triclorometilo) (0,082 ml, 0,405 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color amarillo de 2-cloro-5-isocianatopirimidina (180 mg, 1,104 mmol, rendimiento del 95 %). A una solución de 4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (273 mg, 1,157 mmol) y Et₃N (0,484 ml, 3,47 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de 2-cloro-5-isocianatopirimidina (180 mg, 1,157 mmol) en THF (20 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color amarillo de 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (380 mg, 0,165 mmol, rendimiento del 14,2 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,85 (s, 2H), 7,61 (dd, *J* = 4,9, 9,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,30 - 2,28 (m, 6H); ES-LCMS m/z 392,1 (M+H).

Etapa 2: 1-(4-((Dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea

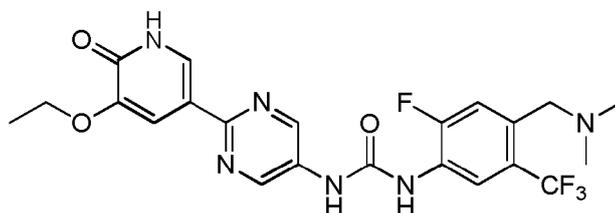
35



Una solución de 1-(2-cloropirimidin-5-il)-3-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (380 mg, 0,165 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (63,5 mg, 0,165 mmol), PdCl₂(dppf) (12,07 mg, 0,016 mmol) y Cs₂CO₃ (107 mg, 0,330 mmol) en 1,4-Dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a 110 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La capa de agua se separó. La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15/1, *F_r* = 0,3) para producir un sólido de color pardo de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (60 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 47,4 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 8,65 - 8,61 (m, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,56 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,13 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,28 (s, 6H), 1,34 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 495,2 (M+H-PMB).

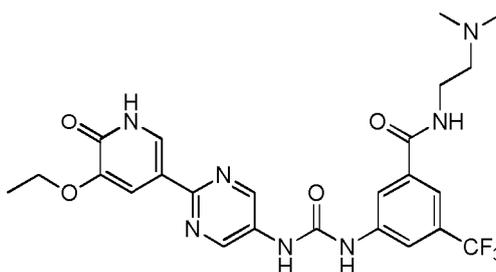
50

Etapa 3: Diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea

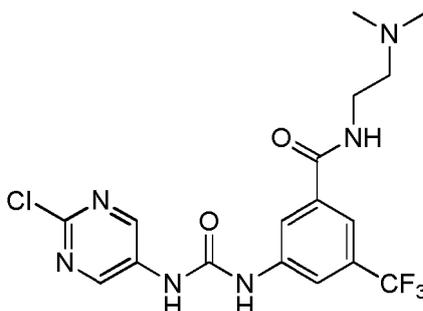


5 Una solución de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (50 mg, 0,081 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (al 10 % en Diclorometano) (2 ml, 1,488 mmol) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Synergi C18 250 x 21,2 mm x 4 um /Fase móvil A: Agua+HCl al +0,05 %/Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 22-52 (B%)) para producir un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea (15 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 31,6 %): ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 9,02 (s, 2H), 8,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,22-4,17 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,53 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 495,3 (M+H).

Ejemplo 189: *N*-(2-(Dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-pirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida

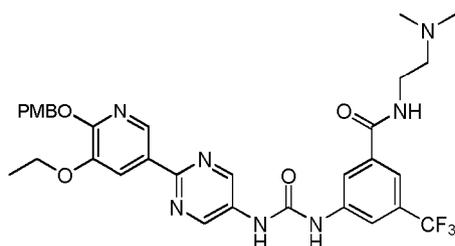


20 Etapa 1: 3-(3-(2-cloropirimidin-5-il)ureido)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida



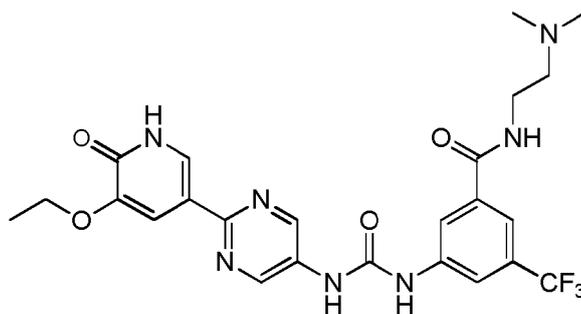
25 A una solución de 2-cloro-5-isocianatopirimidina (240 mg, 0,984 mmol) y Et₃N (0,206 ml, 1,477 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (271 mg, 0,984 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 um Condiciones AF al 0,225 %-ACN Comienzo B 15 Fin B 45 Tiempo de Gradiente (min) 12,2 100 % de B Tiempo de Mantenimiento (min) 2,5 Caudal (ml/min) 22) para dar el producto de 3-(3-(2-cloropirimidin-5-il)ureido)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (200 mg, 0,413 mmol, rendimiento del 42,0 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,88 (s, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 3,74 (t, *J* = 5,77 Hz, 2 H) 3,27 (s a, 2 H) 2,90 (s, 6 H); ES-LCMS *m/z*: 431,1 (M+H).

35 Etapa 2: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida



A una mezcla de 3-(3-(2-cloropirimidin-5-il)ureido)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,232 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (89 mg, 0,232 mmol), y Cs₂CO₃ (76 mg, 0,232 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml)/agua (2,00 ml) se le añadió PdCl₂(dppf) (170 mg, 0,232 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 0,5 h en el microondas y después se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, F_r = 0,2) para dar el producto *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida (60 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 33,9 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,99 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,21 (s a, 1 H), 8,08 (d, *J* = 12,96 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8,56 Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 4,16 (c, *J* = 7,01 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,73 (s a, 2 H), 3,19 (s a, 2 H), 2,81 (s, 6 H), 1,44 (t, *J* = 6,85 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z*: 654,2 (M+H).

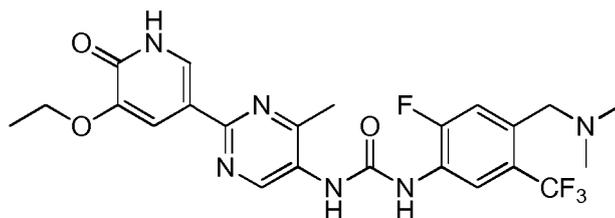
Etapa 3: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-pirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida



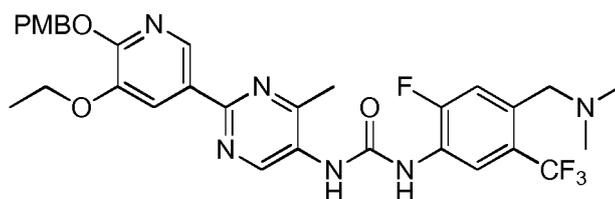
A una solución de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)pirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida (60 mg, 0,092 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,141 ml, 1,836 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna Phenomenex Synergi C18 250 x 21,2 mm x 4 um Condiciones HCl al 0,05 %-ACN Comienzo B 15 Fin B 45 Tiempo de Gradiente (min): 10 100 % de B Tiempo de Mantenimiento (min) 3 Caudal (ml/min) 25) para proporcionar el producto diclorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida (7,77 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 14,0 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,93 (s a, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 4,03 (c, *J* = 7,19 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 5,52 Hz, 2H), 3,27 (s a, 2H), 2,84 (s, 6H), 1,36 (t, *J* = 6,90 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 534,1 (M+H).

Ejemplo 190:

Diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea

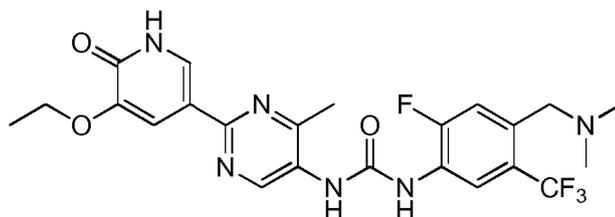


Etapa 1: 1-(4-((Dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea



5 A una solución de ácido 2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,506 mmol), fosforazidato de difenilo (209 mg, 0,759 mmol) y Et₃N (0,106 ml, 0,759 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió fosforazidato de difenilo (209 mg, 0,759 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 18 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1, F_r = 0,3) para producir un sólido de color amarillo de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,151 mmol, rendimiento del 29,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (s a, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,17 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 629,2 (M+H); 509,1 (M+H-PMB).

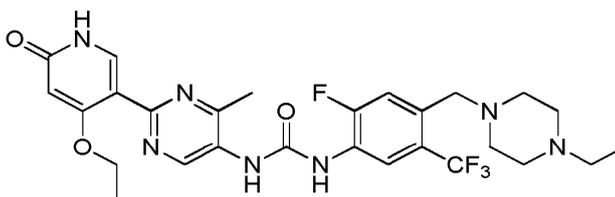
15 Etapa 2: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1-metilpirrolidin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



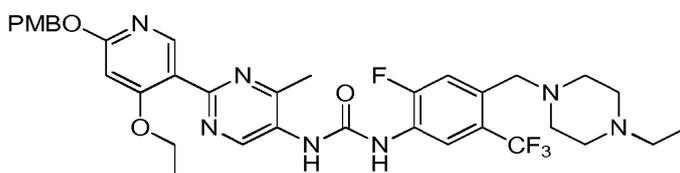
20 Una solución de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (100 mg, 0,159 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético, y diclorometano (solvato) (3 ml, al 10 %) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Gemini 150 x 25 mm x 5 μm / Fase móvil A: agua+HCl al 0,1 % / Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Descripción del Perfil del Gradiente: 5-35 (B%)) para producir un sólido de color amarillo de diclorhidrato de 1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea (40 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 43,2 %): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,22 - 9,17 (m, 1H), 8,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 509,1 (M+H).

30 Ejemplo 191:

Triclorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



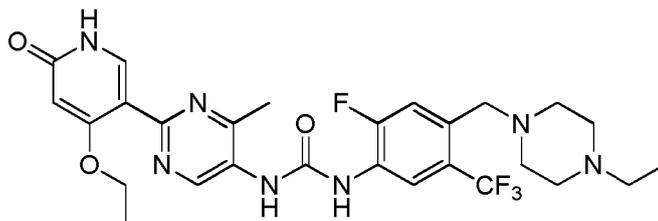
35 Etapa 1: 1-(2-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



40 A una mezcla de ácido 2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-carboxílico (200 mg,

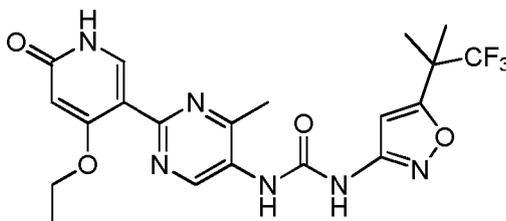
0,455 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadieron trietilamina (92 mg, 0,910 mmol), DPPA (188 mg, 0,683 mmol) y 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (164 mg, 0,455 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM / MeOH = 10 / 1, F_r = 0,4) para producir un sólido de color blanquecino de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (200 mg, 0,172 mmol, rendimiento del 37,8 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,25 (s, 1H), 8,67-8,61 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 5,7, 12,3 Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,34 (s a, 1H), 4,94 (s a, 2H), 4,62 (s a, 2H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,70 (s a, 3H), 3,20-3,00 (m, 8H), 2,65-2,53 (m, 5H), 1,40-1,35 (m, 3H), 1,31-1,28 (m, 3H); ES-LCMS m/z 698,2 (M+H).

- 10 Etapa 2: Triclorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea



- 15 A una solución de 1-(2-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (200 mg, 0,263 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió TFA (al 10 % en DCM, 2 ml, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: AA / Columna: Phenomenex Synergi C18 250 x 21,2 mm x 4 μm / Fase móvil A: HCl al 0,05 % / Fase móvil B: MeCN / Caudal: 25 ml/min / Tiempo de ejecución: 10 min / Descripción del Perfil del Gradiente: 14-44 (B%)) y se secó por liofilización para producir un sólido de color blanquecino de triclorhidrato de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea (70,1 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 37,2 %): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,64 (s, 1H), 8,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,89 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,41 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,19 (s a, 2H), 3,70 (s a, 4H), 3,42 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 2H), 3,20 - 2,97 (m, J = 15,0 Hz, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,51 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 578,2 (M+H).

Ejemplo 192: Base libre anhidra cristalina de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (anhidrato de la base libre del Compuesto A)



- 30 Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (493,5 mg) en 12,5 ml de acetona se agitó durante una noche mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C. Se añadieron cristales seminales del anhidrato de la base libre del Compuesto A a 5 °C. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron durante una noche en un horno de vacío a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino. El anhidrato de la base libre del Compuesto A era físicamente estable tras la exposición a una HR del 75 % durante cinco días.

Preparación de la siembra:

- 40 Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en acetona se agitó durante 3 días mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

- 45 El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del anhidrato de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 1 y en la siguiente Tabla I se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d . Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación $\text{Cu K}\alpha$, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0,02° 2θ , detector X'celerator™ RTMS (Real Time MultiStrip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25°) y máscara de haces de 10 mm. Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija (0,25°) y rendijas Soller

de 0,04 rad.

TABLA I

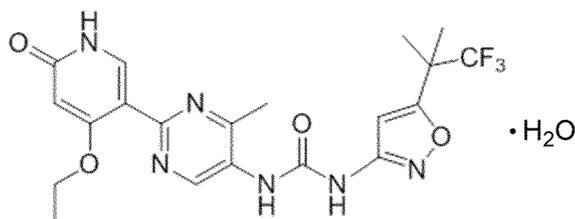
Ángulo de Dif. [°2θ]	espaciamento d [Å]
2,2002	40,15547
4,8974	18,04439
5,4534	16,20567
5,7331	15,41569
11,7654	7,52194
11,9049	7,43406
12,8119	6,90976
12,8788	6,87403
13,0574	6,78042
14,3385	6,17733
16,1093	5,50207
16,6104	5,33721
17,1409	5,1732
17,2394	5,14387
21,1927	4,18895
21,2755	4,17282
21,9468	4,04669
22,0164	4,03404
22,6845	3,91673
22,8172	3,89425
23,1382	3,84094
25,3332	3,5129
25,4056	3,51175

5 El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$). El espectro Raman del anhidrato de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 2 con picos principales observados a 187,4, 360,1, 409,4, 441,9, 466,5, 585,1, 707,5, 742,7, 772,7, 790,0, 850,8, 904,4, 950,3, 1005,2, 1247,3, 1313,6, 1329,7, 1396,8, 1435,0, 1468,6, 1491,7, 1530,2, 1576,5, 1622,9, 1653,0, 1710,0, 2939,9 cm^{-1} .

10 El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N_2 a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 3. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del anhidrato de la base libre del Compuesto A mostró una endotermy aguda con una temperatura de inicio de $251,95 \text{ °C}$, una temperatura pico de aproximadamente $256,30 \text{ °C}$ y una entalpía de $214,7 \text{ J/g}$. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endotermy pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

15 El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 4. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N_2 y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del anhidrato de la base libre del Compuesto A mostró una pérdida de peso despreciable en el intervalo de temperaturas de 25 °C a 150 °C y una temperatura de inicio de descomposición térmica de $243,34 \text{ °C}$.

25 **Ejemplo 193:** Primer hidrato cristalino de la base libre de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (hidrato 1 de la base libre del Compuesto A)



30 Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en agua se agitó durante 3 días mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C . Los sólidos se aislaron por filtración al vacío, se secaron al aire durante 1 h y después se secaron durante una

noche en un horno de vacío a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato 1 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 5 y en la siguiente Tabla II se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d. Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación Cu K α , tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0,02° 2 θ , detector X'celerator™ RTMS (Real Time MultiStrip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25°) y máscara de haces de 10 mm. Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija (0,25°) y rendijas Soller de 0,04 rad.

TABLA II

Ángulo de Dif. [°2 θ]	espaciamiento d [Å]
6,9748	12,67381
9,525	9,28552
11,2921	7,83608
13,8118	6,41172
13,9878	6,33141
14,9163	5,93935
15,641	5,66574
16,5918	5,34315
17,7915	4,98547
17,9704	4,93624
18,138	4,89099
19,6655	4,51439
19,9037	4,45722
20,4514	4,33908
20,6671	4,29427
21,0489	4,21722
21,2526	4,17726
21,4997	4,12982
22,0174	4,03387
22,7117	3,9121
23,0855	3,84959
23,5817	3,7697
25,0939	3,54585
25,8729	3,44082
26,6761	3,33903
27,8509	3,20079
28,1874	3,16334
28,2831	3,15285
28,7022	3,10776
28,9044	3,08648
29,8904	2,98687
29,9607	2,98743
30,9426	2,88765
31,0264	2,88721
33,0866	2,70527

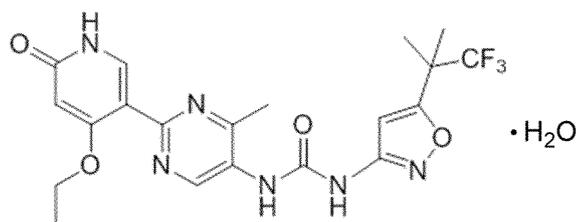
El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 (λ = 1064 nm). El espectro Raman del hidrato 1 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 6 con picos principales observados a 582,9, 744,4, 776,1, 859,7, 896,0, 999,8, 1239,7, 1278,0, 1345,9, 1372,5, 1392,1, 1428,9, 1468,0, 1488,3, 1529,6, 1572,1, 1621,2, 1732,7, 3000,4 cm⁻¹.

El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N₂ a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 7. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del hidrato 1 de la base libre del Compuesto A mostró una primera endotermita con una temperatura de inicio de aproximadamente 64 °C, una temperatura pico de aproximadamente 96 °C y una entalpía de 249,8 J/g, seguido de una segunda endotermita con una temperatura de inicio de aproximadamente 123 °C, una temperatura pico de aproximadamente 146 °C y una entalpía de 93,4 J/g. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la

entalpía de la endoterminia pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 8. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N₂ y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del hidrato 1 de la base libre del Compuesto A mostró dos etapas de eventos de pérdida de peso observadas antes de la descomposición térmica final. El primer evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de 30 °C a 100 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 9,7 %. El segundo evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de 100 °C a 150 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 3,1 %.

Ejemplo 194: Segundo hidrato cristalino de la base libre de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (hidrato 2 de la base libre del Compuesto A)



Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en etanol se agitó durante 3 días mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío, se secaron al aire durante 1 h y después se secaron durante una noche en un horno de vacío a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato 2 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 9 y en la siguiente Tabla III se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d. Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación Cu K_α, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0,02° 2θ, detector X'celerator™ RTMS (Real Time MultiStrip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25°) y máscara de haces de 10 mm. Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija (0,25°) y rendijas Soller de 0,04 rad.

TABLA III

Ángulo de Dif. [°2θ]	espaciamento d [Å]
3,3674	26,23886
3,5146	25,14004
4,0838	21,63708
5,4154	16,31934
6,8354	12,93207
7,0961	12,4575
7,4458	11,87319
8,1748	10,81592
8,9271	9,90602
9,4362	9,37273
10,8771	8,1341
10,9718	8,06415
11,5221	7,6802
12,5191	7,07069
13,5447	6,53751
14,5457	6,0898
14,8113	5,98119
14,9639	5,92055
16,3869	5,4095
16,6982	5,30934
16,8225	5,27037
17,9586	4,93945
20,7756	4,27208
21,466	4,13623

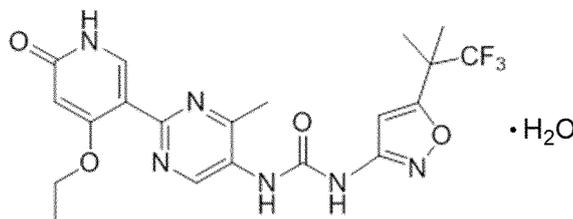
El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una

resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$). El espectro Raman del hidrato 2 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 10 con picos principales observados a 541,0, 579,9, 609,4, 664,3, 696,7, 719,2, 773,7, 792,4, 817,3, 901,9, 945,5, 987,5, 1211,1, 1246,6, 1312,2, 1331,9, 1362,2, 1398,1, 1428,5, 1465,5, 1487,2, 1535,5, 1579,1, 1617,4, 2943,7, 2998,9, $3096,1 \text{ cm}^{-1}$.

5 El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N_2 a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 11. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de $15 \text{ }^\circ\text{C/min}$ en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del hidrato 2 de la base libre del Compuesto A mostró una primera endotermita con una temperatura de inicio de aproximadamente $46 \text{ }^\circ\text{C}$, una temperatura pico de aproximadamente $67 \text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de $18,78 \text{ J/g}$, seguido de una segunda endotermita con una temperatura de inicio de aproximadamente $155 \text{ }^\circ\text{C}$, una temperatura pico de aproximadamente $164 \text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de $1,15 \text{ J/g}$, seguido de una tercera endotermita con una temperatura de inicio de aproximadamente $195 \text{ }^\circ\text{C}$, una temperatura pico de aproximadamente $205 \text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de $53,81 \text{ J/g}$, seguido de una cuarta endotermita con una temperatura de inicio de aproximadamente $240 \text{ }^\circ\text{C}$, una temperatura pico de aproximadamente $245 \text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de $49,10 \text{ J/g}$. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endotermita pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

20 El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 12. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N_2 y una velocidad de calentamiento de $15 \text{ }^\circ\text{C/min}$ en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del hidrato 2 de la base libre del Compuesto A mostró múltiples eventos de pérdida de peso observados antes de la descomposición térmica final. El primer evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ a $100 \text{ }^\circ\text{C}$ con una pérdida de peso de aproximadamente el $3,7 \%$. El segundo evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de $130 \text{ }^\circ\text{C}$ a $175 \text{ }^\circ\text{C}$ con una pérdida de peso de aproximadamente el $1,9 \%$. El evento de pérdida de peso final tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de $175 \text{ }^\circ\text{C}$ a $210 \text{ }^\circ\text{C}$ con una pérdida de peso de aproximadamente el $3,3 \%$. No se observó descomposición térmica por debajo de $225 \text{ }^\circ\text{C}$.

30 Ejemplo 195: Tercer hidrato cristalino de la base libre de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (hidrato 3 de la base libre del Compuesto A)



35 Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en 9:1 acetona:agua se agitó durante 3 días mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre $40 \text{ }^\circ\text{C}$ y $5 \text{ }^\circ\text{C}$. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío, se secaron al aire durante 1 h y después se secaron durante una noche en un horno de vacío a $40 \text{ }^\circ\text{C}$ para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

40 El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato 3 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 13 y en la siguiente Tabla IV se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d . Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación $\text{Cu K}\alpha$, tensión del generador: 45 kV , corriente del generador: 40 mA , tamaño de paso: $0,02^\circ 2\theta$, detector X'celerator™ RTMS (Real Time MultiStrip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija ($0,25^\circ$), rendijas Soller de $0,04 \text{ rad}$, rendija antidispersiva ($0,25^\circ$) y máscara de haces de 10 mm . Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija ($0,25^\circ$) y rendijas Soller de $0,04 \text{ rad}$.

TABLA IV

Ángulo de Dif. [2θ]	espaciamiento d [Å]
2,2624	39,05161
2,4655	35,83471
2,8761	30,71939
3,0614	28,86087
3,9161	22,56305
4,2514	20,7847
6,8171	12,96661
7,878	11,22267

10,4403	8,47346
11,8539	7,46597

(continuación)

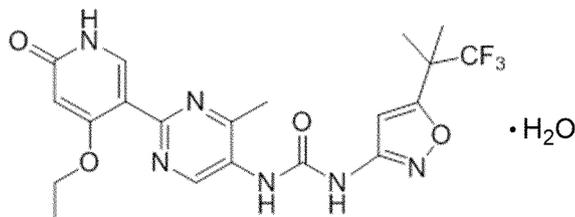
Ángulo de Dif. [°2 θ]	espaciamiento d [Å]
13,6955	6,4659
14,2661	6,20851
17,2638	5,13238
17,3244	5,1273
18,1874	4,87377
19,8682	4,46511
20,6353	4,30083
20,9611	4,23469
21,0409	4,21883

El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 ($\lambda = 1064$ nm). El espectro Raman del hidrato 3 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 14 con picos principales observados a 542,9, 587,4, 671,6, 696,4, 719,1, 775,4, 794,7, 817,6, 900,8, 949,6, 988,4, 1246,5, 1316,2, 1333,2, 1361,8, 1399,2, 1430,4, 1463,4, 1486,2, 1534,7, 1580,2, 1616,9, 2942,3, 3001,5, 3094,6 cm⁻¹.

El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N₂ a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 15. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del hidrato 3 de la base libre del Compuesto A mostró una primera endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 56 °C, una temperatura pico de aproximadamente 75 °C y una entalpía de 18,16 J/g, seguido de una segunda endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 89 °C, una temperatura pico de aproximadamente 106 °C y una entalpía de 17,62 J/g, seguido de una tercera endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 187 °C, una temperatura pico de aproximadamente 196 °C y una entalpía de 42,13 J/g, seguido de una cuarta endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 237 °C, una temperatura pico de aproximadamente 242 °C y una entalpía de 30,77 J/g. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endotermia pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 16. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N₂ y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del hidrato 3 de la base libre del Compuesto A mostró múltiples eventos de pérdida de peso observados antes de la descomposición térmica final. El primer evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de 25 °C a 63 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 4,3 %. El segundo evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de 63 °C a 100 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 2,5 %. El tercer evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de 100 °C a 150 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 1,5 %. El evento de pérdida de peso final tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de 150 °C a 210 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 3,9 %. No se observó descomposición térmica por debajo de 225 °C.

Ejemplo 196: Cuarto hidrato cristalino de la base libre de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (hidrato 4 de la base libre del Compuesto A)



Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en 2-metoxietanol se agitó durante 3 días mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío, se secaron al aire durante 1 h y después se secaron durante una noche en un horno de vacío a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato 4 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 17 y en la siguiente Tabla V se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamientos d. Los

análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación Cu K α , tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0,02° 2 θ , detector X'celerator™ RTMS (Real Time MultiStrip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25°) y máscara de haces de 10 mm. Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija (0,25°) y rendijas Soller de 0,04 rad.

TABLA V

Ángulo de Dif. [°2 θ]	espaciamento d [Å]
2,2321	39,57999
2,3446	37,68216
4,9817	17,73906
5,6944	15,52037
6,8184	12,96427
7,1087	12,43542
8,5054	10,3962
10,246	8,63367
11,4263	7,74435
12,1951	7,25784
12,8575	6,88533
14,2792	6,20288
14,5602	6,08378
14,8712	5,95725
15,2123	5,82441
15,6538	5,66113
16,9524	5,23029
17,0723	5,19383
17,7203	5,00533
18,021	4,92248
18,5746	4,777
20,4891	4,33476
20,8009	4,27048
20,9261	4,2417
21,0259	4,22528
21,3267	4,16638
21,4898	4,13511
22,6284	3,92956
23,0094	3,86535
23,4305	3,79682
24,3449	3,65625
24,6076	3,6178
24,8855	3,57507
24,9703	3,56607
25,3548	3,51286
26,3055	3,38522
26,4121	3,37179
26,4876	3,37071
26,7372	3,33153
26,8104	3,33086
27,5974	3,22962
29,6834	3,00723
29,8045	2,99528
29,8651	2,98935
31,605	2,82863
31,7234	2,82535

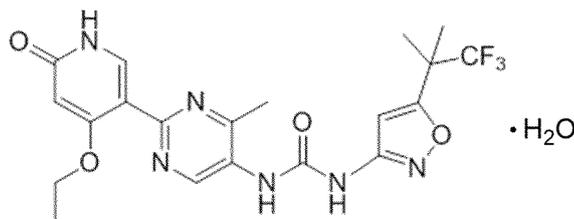
10 El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 ($\lambda = 1064$ nm). El espectro Raman del hidrato 4 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 18 con picos principales observados a 550,9, 680,5, 747,5, 776,0, 856,6, 894,3, 954,6, 1002,6, 1088,1, 1240,5, 1277,7, 1314,5, 1343,9, 1390,6, 1439,9, 1463,3, 1491,7, 1532,6, 1569,5, 1613,3, 1650,6, 1729,1, 2940,4, 2998,1 cm⁻¹.

15

El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N₂ a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 19. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del hidrato 4 de la base libre del Compuesto A mostró una primera endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 63 °C, una temperatura pico de aproximadamente 92 °C y una entalpía de 81,38 J/g, seguido de una segunda endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 194 °C, una temperatura pico de aproximadamente 198 °C y una entalpía de 44,70 J/g, seguido de una tercera endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 242 °C, una temperatura pico de aproximadamente 244 °C y una entalpía de 2,939 J/g. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endotermia pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 20. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N₂ y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del hidrato 4 de la base libre del Compuesto A mostró múltiples eventos de pérdida de peso observados antes de la descomposición térmica final. El primer evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de 25 °C a 110 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 3,9 %. El segundo evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de 155 °C a 210 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 1,2 %. No se observó descomposición térmica por debajo de 225 °C.

Ejemplo 197: Quinto hidrato cristalino de la base libre de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (hidrato 5 de la base libre del Compuesto A)



Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en 19:1 acetona:agua se agitó durante 3 días mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío, se secaron al aire durante 1 h y después se secaron durante una noche en un horno de vacío a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato 5 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 21 y en la siguiente Tabla VI se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d. Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación Cu K_α, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0,02° 2θ, detector X'celerator™ RTMS (Real Time MultiStrip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25°) y máscara de haces de 10 mm. Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija (0,25°) y rendijas Soller de 0,04 rad.

TABLA VI

Ángulo de Dif. [°2θ]	espaciamento d [Å]
2,2139	39,90616
2,9893	29,55637
3,236	27,30406
3,6224	24,3923
3,7924	23,29924
3,9534	22,35029
4,1324	21,38297
6,579	13,43542
6,8983	12,81425
7,0705	12,50247
7,4474	11,87067
7,7039	11,47587
7,9458	11,12712
8,2294	10,74432

8,6592	10,2119
10,8082	8,18583
11,0854	7,98177

(continuación)

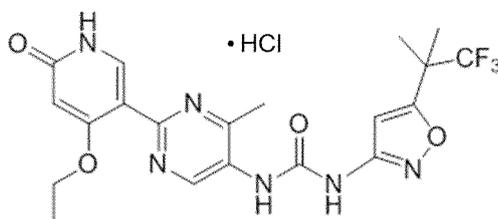
Ángulo de Dif. [2θ]	espaciamiento d [Å]
11,3234	7,81454
11,4512	7,72755
11,581	7,64127
13,0744	6,77164
13,1945	6,71024
15,1009	5,86714
15,298	5,79197
15,397	5,75495

El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 ($\lambda = 1064\text{ nm}$). El espectro Raman del hidrato 5 de la base libre del Compuesto A se muestra en la Fig. 22 con picos principales observados a 542,9, 581,1, 664,4, 696,3, 719,5, 774,8, 793,9, 817,9, 898,4, 944,0, 988,9, 1109,8, 1247,0, 1315,3, 1332,8, 1399,4, 1429,9, 1464,5, 1486,7, 1533,4, 1580,3, 1617,5, 2938,9, 2998,5, $3098,4\text{ cm}^{-1}$.

El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N_2 a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 23. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de $15\text{ }^\circ\text{C/min}$ en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del hidrato 5 de la base libre del Compuesto A mostró una primera endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente $36\text{ }^\circ\text{C}$, una temperatura pico de aproximadamente $64\text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de $97,61\text{ J/g}$, seguido de una segunda endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente $148\text{ }^\circ\text{C}$, una temperatura pico de aproximadamente $155\text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de $0,2688\text{ J/g}$, seguido de una tercera endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente $181\text{ }^\circ\text{C}$, una temperatura pico de aproximadamente $198\text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de $51,45\text{ J/g}$. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endotermia pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 24. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N_2 y una velocidad de calentamiento de $15\text{ }^\circ\text{C/min}$ en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del hidrato 5 de la base libre del Compuesto A mostró múltiples eventos de pérdida de peso observados antes de la descomposición térmica final. El primer evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $105\text{ }^\circ\text{C}$ con una pérdida de peso de aproximadamente el $7,7\%$. El segundo evento de pérdida de peso tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de $105\text{ }^\circ\text{C}$ a $175\text{ }^\circ\text{C}$ con una pérdida de aproximadamente el $3,4\%$. El evento de pérdida de peso final tuvo lugar en el intervalo de temperaturas de $175\text{ }^\circ\text{C}$ a $225\text{ }^\circ\text{C}$ con una pérdida de peso de aproximadamente el $3,9\%$. No se observó descomposición térmica por debajo de $225\text{ }^\circ\text{C}$.

Ejemplo 198: Sal cristalina anhidra del ácido clorhídrico de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (anhidrato de clorhidrato del Compuesto A)



Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en acetona se calentó a $40\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió un equivalente de ácido clorhídrico acuoso 3 M y la suspensión se agitó durante 2 días mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre $40\text{ }^\circ\text{C}$ y $5\text{ }^\circ\text{C}$ en bloques de una hora, seguido de equilibrado a temperatura ambiente durante 4 h. Los sólidos se filtraron, se secaron al aire y se lavó con acetona para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino. El análisis por cromatografía iónica indicó una estequiometría 1:1 de ácido:base libre.

El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del anhidrato de clorhidrato del Compuesto A se muestra en la Fig. 25 y en la siguiente Tabla VII se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d. Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las

condiciones de adquisición incluían: radiación Cu K α , tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0,02° 2 θ , detector X'celerator™ RTMS (Real Time MultiStrip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25°) y máscara de haces de 10 mm. Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija (0,25°) y rendijas Soller de 0,04 rad.

5

TABLA VII

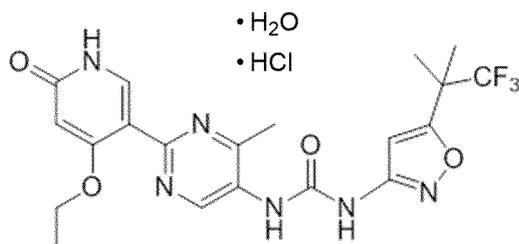
Ángulo de Dif. [°2 θ]	espaciamiento d [Å]
7,4431	11,87738
9,6794	9,13773
14,6085	6,05877
14,7259	6,01073
14,9405	5,92487
15,041	5,88548
15,3713	5,75977
15,5848	5,68134
16,0312	5,52414
16,2562	5,44818
17,1352	5,17062
17,7713	4,98696
17,8528	4,96437
18,4689	4,80013
19,3906	4,57398
19,6152	4,52212
20,3513	4,36019
23,1104	3,8455
25,102	3,54473
25,3262	3,51385
25,5881	3,47848
25,8589	3,44266
26,5603	3,35331
27,0276	3,29639
27,2162	3,27398
27,2957	3,26462
27,9834	3,18594
28,072	3,17608
28,2141	3,16041
34,8469	2,57254

10 El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 ($\lambda = 1064$ nm). El espectro Raman del anhídrido de clorhidrato del Compuesto A se muestra en la Fig. 26 con picos principales observados a 589,0, 734,4, 768,5, 893,3, 1177,3, 1203,0, 1257,1, 1374,9, 1475,7, 1602,0, 1715,5, 2993,2 cm⁻¹.

15 El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N₂ a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 27. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del anhídrido de clorhidrato del Compuesto A mostró una endotermia aguda con una temperatura de inicio de aproximadamente 221 °C, una temperatura pico de aproximadamente 232 °C y una entalpía de 185,8 J/g. Un experto en la materia
20 reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endotermia pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

25 El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 28. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N₂ y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del anhídrido de clorhidrato del Compuesto A mostró un evento de pérdida de peso menor en el intervalo de temperaturas de 25 °C a 150 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 0,2 %. No se observó descomposición térmica por debajo de 200 °C.

30 Ejemplo 199: Hidrato cristalino de la sal del ácido clorhídrico de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (hidrato de clorhidrato del Compuesto A)



5 Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en acetonitrilo se calentó a 40 °C. Se añadió un equivalente de ácido clorhídrico acuoso 3 M y la suspensión se agitó durante una noche mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C en bloques de una hora, seguido de equilibrado a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se secaron al aire y se lavaron con acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

10 El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato de clorhidrato del Compuesto A se muestra en la Fig. 29 y en la siguiente Tabla VIII se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d. Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación Cu K_α, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0,02° 2θ, detector X'celerator™ RTMS (Real Time MultiStrip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidispersiva (0,25°) y máscara de haces de 10 mm. Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija (0,25°) y rendijas Soller de 0,04 rad.

TABLA VIII

Ángulo de Dif. [°2θ]	espaciamento d [Å]
8,6684	10,2011
8,8312	10,01337
10,0419	8,80872
12,6021	7,02431
13,058	6,78006
14,405	6,14899
14,4771	6,11851
15,363	5,76763
16,864	5,2575
17,483	5,07273
17,6738	5,01839
18,5936	4,76821
19,4603	4,55776
19,5214	4,54363
20,0793	4,41863
20,1454	4,40429
20,3921	4,35155
20,4549	4,34912
20,9397	4,23898
21,1515	4,19701
21,5292	4,12422
21,7438	4,084
23,1368	3,84117
23,6519	3,75867
23,6994	3,76057
23,9391	3,71422
24,0691	3,69446
24,5836	3,61829
24,9893	3,56046
25,3396	3,51203
26,6195	3,34599
26,9866	3,3013
27,0934	3,28854
28,4387	3,13595
28,8674	3,09035
29,1149	3,06464

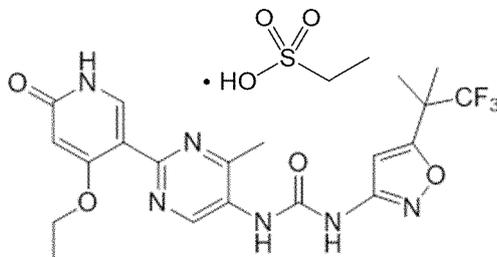
29,1904	3,06448
(continuación)	
Ángulo de Dif. [°2θ]	espaciamiento d [Å]
29,9485	2,98121
30,4503	2,93321
30,5391	2,92489
30,6032	2,92616

El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 ($\lambda = 1064 \text{ nm}$). El espectro Raman del hidrato de clorhidrato del Compuesto A se muestra en la Fig. 30 con picos principales observados a 213,1, 456,7, 575,1, 704,6, 735,5, 770,1, 885,3, 934,8, 1232,5, 1256,0, 1369,8, 1493,3, 1548,5, 1578,9, 1612,9, 1722,2, 2918,2 cm^{-1} .

El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N_2 a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 31. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del hidrato de clorhidrato del Compuesto A mostró una primera endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 115 °C , una temperatura pico de aproximadamente 157 °C y una entalpía de $100,5 \text{ J/g}$, seguido de una segunda endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 187 °C , una temperatura pico de aproximadamente 198 °C y una entalpía de $114,9 \text{ J/g}$. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endotermia pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 32. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N_2 y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del hidrato de clorhidrato del Compuesto A mostró un evento de pérdida de peso en el intervalo de temperaturas de 25 °C a 180 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 3,6 %. No se observó descomposición térmica por debajo de 200 °C .

Ejemplo 200: Sal cristalina del ácido etanosulfónico de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (esilato del Compuesto A)



Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en acetonitrilo se calentó a 40 °C . Se añadió un equivalente de ácido etanosulfónico acuoso 3 M y la suspensión se agitó durante una noche mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C en bloques de una hora, seguido de equilibrado a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se secaron al aire y se lavaron con acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino. El análisis por ^1H RMN indicó una estequiometría 1:1 de ácido:base libre.

El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del esilato del Compuesto A se muestra en la Fig. 33 y en la siguiente Tabla IX se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d. Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación $\text{Cu K}\alpha$, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: $0,02^\circ 2\theta$, detector X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija ($0,25^\circ$), rendijas Soller de $0,04 \text{ rad}$, rendija antidispersiva ($0,25^\circ$) y máscara de haces de 10 mm . Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija ($0,25^\circ$) y rendijas Soller de $0,04 \text{ rad}$.

TABLA IX

Ángulo de Dif. [°2θ]	espaciamiento d [Å]
8,5394	10,35491
8,6428	10,23126

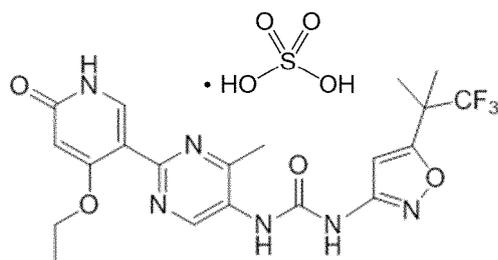
11,3062	7,82635
12,7495	6,94345
(continuación)	
Ángulo de Dif. [°2 θ]	espaciamiento d [Å]
12,964	6,82902
13,1974	6,70878
15,1654	5,84235
15,2444	5,81223
15,4498	5,73542
16,4543	5,38303
17,1632	5,16223
17,2575	5,13426
18,548	4,77984
19,7459	4,49249
20,3296	4,36478
20,968	4,23332
21,5163	4,12667
21,8003	4,07355
22,081	4,02239
22,2781	3,98724
22,4806	3,95179
24,2258	3,67091
25,7987	3,45055
26,0615	3,41636
26,594	3,34915
27,2642	3,26832
27,361	3,25697
28,4262	3,13731
28,528	3,12634
28,9678	3,07987
29,048	3,07918
29,5627	3,01923
34,5329	2,59521
34,8089	2,57526

5 El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación a partir de un láser Nd:YVO4 ($\lambda = 1064\text{ nm}$). El espectro Raman del esilato del Compuesto A se muestra en la Fig. 34 con picos principales observados a 195,0, 432,2, 734,5, 749,7, 882,2, 1046,1, 1211,4, 1240,4, 1380,1, 1422,3, 1502,1, 1600,0, 1617,0, 1713,9, 2937,7 cm^{-1} .

10 El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N_2 a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 35. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de $15\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del esilato del Compuesto A mostró una endoterma aguda con una temperatura de inicio de aproximadamente $236\text{ }^\circ\text{C}$, una temperatura pico de aproximadamente $239\text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de $140,7\text{ J/g}$. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endoterma pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

20 El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 36. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N_2 y una velocidad de calentamiento de $15\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del esilato del Compuesto A mostró un evento de pérdida de peso menor en el intervalo de temperaturas de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $180\text{ }^\circ\text{C}$ con una pérdida de peso de aproximadamente el 0,14 %. No se observó descomposición térmica por debajo de $200\text{ }^\circ\text{C}$.

25 Ejemplo 201: Sal cristalina del ácido sulfúrico de 1-(2-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (sulfato del Compuesto A)



- 5 Una suspensión de 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea en acetonitrilo se calentó a 40 °C. Se añadió un equivalente de ácido sulfúrico acuoso 2,5 M y la suspensión se agitó durante una noche mientras se aplicaba un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C en bloques de una hora, seguido de equilibrado a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se secaron al aire y se lavaron con acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino. El análisis por cromatografía iónica indicó una estequiometría 1:1 de ácido:base libre.
- 10 El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del sulfato del Compuesto A se muestra en la Fig. 37 y en la siguiente Tabla X se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y espaciamentos d. Los análisis de XRPD se realizaron en un Difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si de fondo cero. Las condiciones de adquisición incluían: radiación Cu K α , tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0,02° 2 θ , detector X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Configuración en el lado de haces incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), rendijas Soller de 0,04 rad, rendija antidisipativa (0,25°) y máscara de haces de 10 mm.
- 15 Configuración en el lado de haces difractados: ranura de divergencia fija (0,25°) y rendijas Soller de 0,04 rad.

TABLA X

Ángulo de Dif. [°2 θ]	espaciamento d [Å]
7,0328	12,56942
8,6064	10,27449
11,1879	7,90883
12,3105	7,19007
12,3774	7,15136
13,058	6,78011
13,9541	6,34663
14,0734	6,29308
15,8244	5,6005
16,3618	5,41324
16,4404	5,40094
17,2476	5,13718
18,5525	4,77868
18,7478	4,72934
19,8162	4,47671
21,1428	4,19871
21,3524	4,15797
21,55	4,12029
22,1262	4,01427
22,4768	3,95244
22,9749	3,86787
23,475	3,78658
25,7967	3,45082
25,9988	3,42445
26,3608	3,37824
27,05	3,29371
27,6839	3,21972
28,3016	3,15083
29,7546	3,00019
30,0597	2,97043
30,2444	2,95272

- 20 El espectro Raman del compuesto del título se registró en un Espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con excitación a partir de un láser Nd:YVO₄ (λ = 1064 nm). El espectro Raman del sulfato del Compuesto A se muestra en la Fig. 38 con picos principales observados a 202,1, 572,0, 697,9, 737,5, 777,3, 937,1, 1181,1, 1264,9, 1370,0, 1499,4, 1554,8, 1602,3, 1723,7, 2942,8 cm⁻¹.

El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se registró en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de refrigeración con purga de N₂ a 40 ml/min y se muestra en la Fig. 39. Los experimentos se realizaron usando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio ondulada. El termograma de DSC del sulfato del Compuesto A mostró una primera endoterminia con una temperatura de inicio de aproximadamente 30 °C, una temperatura pico de aproximadamente 77 °C y una entalpía de 28,76 J/g, seguido de una segunda endoterminia con una temperatura de inicio de aproximadamente 214 °C, una temperatura pico de aproximadamente 218 °C y una entalpía de 164,0 J/g. Un experto en la materia reconocerá que la temperatura de inicio, la temperatura pico y la entalpía de la endoterminia pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un Analizador Termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Fig. 40. Los experimentos se realizaron con flujo de 40 ml/min de N₂ y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio. El termograma de TGA del sulfato del Compuesto A mostró un evento de pérdida de peso en el intervalo de temperaturas de 30 °C a 160 °C con una pérdida de peso de aproximadamente el 1,3 %. No se observó descomposición térmica por debajo de 200 °C.

Ensayos biológicos

Ensayo enzimático de la quinasa RET

El dominio citoplásmico de la quinasa RET humana (aminoácidos 658-1114 del número de referencia NP_000314,1) se expresó como una proteína de fusión GST en el extremo usando un sistema de expresión en baculovirus. GST-RET se purificó usando cromatografía de sefariosa con glutatión. El ensayo enzimático de la quinasa RET se realizó en un volumen total de 10 µl con concentraciones crecientes de inhibidores de la quinasa RET como singlete en un formato de 384 pocillos de la siguiente forma: Se prepararon placas de compuesto con el inhibidor de la RET añadiendo 100 nl de inhibidor de la RET en diferentes concentraciones a una placa de 384 pocillos. 5 µl/pocillo de una mezcla de enzima 2X (HEPES 50 mM (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinaetanosulfónico); CHAPS 1 mM (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato); 0,1 mg/ml de BSA (albúmina sérica bovina); 1 mM DTT (ditiotreitól); quinasa RET 0,2 nM RET) se añadió a la placa de 384 pocillos y se incubó durante 30 minutos a 23 °C. Se añadieron 5 µl/pocillo de una mezcla 2X de sustrato (HEPES 50 mM; CHAPS 1 mM; 0,1 mg/ml de BSA; adenosina trifosfato 20 µM; MgCl₂ 20 mM y sustrato peptídico biotinilado 1 µM) y se incubó durante 1 hora a 23 °C. 10 µl/pocillo de una mezcla de detención/detección (HEPES 50 mM; BSA al 0,1 %; fluoruro de potasio 800 mM; EDTA 50 mM (ácido etilendiaminatetraacético); dilución 200 X de criptato de europio marcado con anticuerpo anti-fosfotirosina; estreptavidina-XL665 62,5 nM se incubó durante 1 hora a 23 °C y se leyó en un lector de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea. Las CI₅₀ se ajustaron usando el GraphPad Prism hasta una respuesta a la dosis de tipo sigmoideo.

Datos biológicos

Los compuestos ilustrativos de la presente invención se estudiaron en el ensayo de RET anteriormente descrito y se ha descubierto que son inhibidores de RET, con una CI₅₀ < 10 µM. En la Tabla 1 siguiente se relacionan datos de ejemplos específicos estudiados en el ensayo enzimático de la quinasa RET humana, de la siguiente forma: + = 10 µM > CI₅₀ > 500 nM; ++ = 500 nM ≥ CI₅₀ > 100 nM; +++ = CI₅₀ ≤ 100 nM.

Tabla 1

N.º de ejemplo	RET CI ₅₀	N.º de ejemplo	RET CI ₅₀	N.º de ejemplo	RET CI ₅₀
1	+++	65	+++	129	+++
2	+++	66	+++	130	+++
3	+++	67	+++	131	+++
4	+++	68	+++	132	+++
5	+++	69	+++	133	+++
6	+++	70	+++	134	+++
7	+++	71	+++	135	+++
8	+++	72	+++	136	+++
9	+++	73	+++	137	+++
10	+++	74	+++	138	+++
11	+++	75	+++	139	+++
12	+++	76	+++	140	+++
13	+++	77	+++	141	+++
14	+++	78	+++	142	+++
15	+++	79	+++	143	+++
16	+++	80	+++	144	+++

17	+++	81	+++	145	+++
18	+++	82	+++	146	+++

(continuación)

N.º de ejemplo	RET Cl ₅₀	N.º de ejemplo	RET Cl ₅₀	N.º de ejemplo	RET Cl ₅₀
19	+++	83	+++	147	+++
20	+++	84	+++	148	+++
21	+++	85	+++	149	+++
22	+++	86	+++	150	+++
23	+++	87	+++	151	+++
24	+++	88	+++	152	+++
25	+++	89	+++	153	+++
26	+++	90	+++	154	+++
27	+++	91	+++	155	+++
28	+++	92	+++	156	+++
29	+++	93	+++	157	+++
30	+++	94	+++	158	+++
31	+++	95	+++	159	+++
32	+++	96	+++	160	+++
33	+++	97	+++	161	+++
34	+++	98	+++	162	+++
35	+++	99	+++	163	+++
36	+++	100	+++	164	+++
37	+++	101	+++	165	+++
38	+++	102	+++	166	+++
39	+++	103	+++	167	+++
40	+++	104	+++	168	+++
41	+++	105	+++	169	+++
42	+++	106	+++	170	+++
43	+++	107	+++	171	+++
44	+++	108	+++	172	+++
45	+++	109	+++	173	+++
46	+++	110	+++	174	+++
47	+++	111	++	175	+++
48	+++	112	++	176	+++
49	+++	113	++	177	+++
50	+++	114	++	178	+++
51	+++	115	+	179	+++
52	+++	116	+++	180	+++
53	+++	117	+++	181	+++
54	+++	118	+++	182	+++
55	+++	119	+++	183	+++
56	+++	120	+++	184	+++
57	+++	121	+++	185	+++
58	+++	122	+++	186	+++
59	+++	123	+++	187	+++
60	+++	124	+++	188	+++
61	+++	125	+++	189	+++
62	+++	126	+++	190	+++
63	+++	127	+++	191	+++
64	+++	128	+++		

Ensayo mecanístico de la quinasa RET realizado en células

- 5 La potencia de los compuestos de la invención se puede estudiar para determinar su capacidad para inhibir la fosforilación de la quinasa RET en un ensayo realizado en células. Células TT (ATCC CRL-1803), una línea de células de cáncer medular de tiroideos con la quinasa RET activada constitutivamente, se mantuvieron en placas de 150 cm² en medio F12 de Kaighn, 10 % de suero fetal bovino, 1X Glutamax, 1X aminoácidos no esenciales, 1X antibióticos Pen/Estrep a 37 °C en dióxido de carbono al 5 %. 1,0E5 células TT/pocillo se sembraron en una placa de cultivo celular de 96 pocillos que se dejaron adherir durante una noche. Las células TT se trataron con diferentes concentraciones de compuestos inhibidores de la RET durante 2 h a 37 °C en dióxido de carbono al 5 %, se lavaron con PBS enfriada en hielo (solución salina tamponada con fosfato) y se lisaron añadiendo 200 µl de Tris HCl 25 mM pH 7,5; EDTA 2 mM; NaCl 150 mM; desoxicolato de sodio al 1 %; Triton X-100 al 1 %; betaglicerofosfato de sodio
- 10

50 mM; ortovanadato de sodio 1 mM; 1X cóctel inhibidor de fosfatasa n.º 2 (Sigma n.º P5726); 1X cóctel inhibidor de fosfatasa n.º 3 (Sigma n.º P0044) y 1X cóctel inhibidor de proteasa exento de EDTA complete mini (Roche n.º 4693159001), incubación a -80 °C durante 10 minutos y se descongeló sobre hielo. 100 µl de lisato de células TT se añadió a una placa de 96 pocillos durante una noche a 4 °C que se había revestido durante una noche a 4 °C con una dilución 1:1.000 de un anticuerpo de conejo dirigido contra RET (Cell Signaling n.º 7032) bloqueado con 1X PBS; Tween-20 al 0,05 %; albúmina sérica bovina al 1 %. Las placas se lavaron 4X con 200 µl de 1X PBS; Tween-20 al 0,05 % y después se añadieron 100 µl de una dilución 1:1.000 de un anticuerpo de detección dirigido contra fosfotirosina (Cell Signaling n.º 7034) y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Las placas se lavaron 4X con 200 µl de 1X PBS; Tween-20 al 0,05 % y después se añadieron 100 µl de una dilución 1:1.000 de un anticuerpo dirigido contra inmunoglobulina de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (Cell Signaling n.º 7034) y se incubó durante 30 minutos a 37 °C. Las placas se lavaron 4X con 200 µl de 1X PBS; Tween-20 al 0,05 %, se añadieron 100 µl de sustrato TMB (3,3',5,5"-tetrametilbencidina) (Señalización Celular n.º 7004), se incubó durante 10 minutos a 37 °C, se añadieron 100 µl de solución de detención (Cell Signaling n.º 7002) y la absorbancia se leyó en un espectrofotómetro a 450 nm. Las Cl_{50} se ajustaron usando el GraphPad Prism hasta una respuesta a la dosis de tipo sigmoideo.

Ensayo de proliferación de la quinasa RET realizado en células

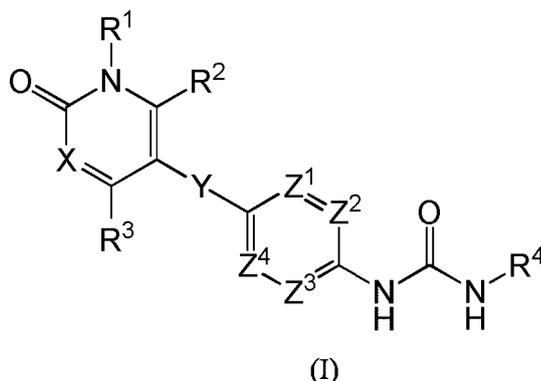
La potencia de los compuestos de la invención se puede estudiar para determinar su capacidad para inhibir la proliferación celular y la viabilidad celular. Células TT (ATCC CRL-1803), una línea de células de cáncer medular de tiroides con la quinasa RET activada constitutivamente, se mantuvieron en placas de 150 cm² en medio F12 de Kaighn, 10 % de suero fetal bovino, 1X Glutamax, 1X aminoácidos no esenciales, 1X antibióticos Pen/Estrep a 37 °C en dióxido de carbono al 5 %. 6,0E3 células TT/pocillo en 50 µl de medio se añadieron a una placa de cultivo celular de 96 pocillos que se dejaron adherir durante una noche. 50 µl de compuestos inhibidores de la RET disueltos en serie se añadieron a la placa de 96 pocillos que contenía las células TT cultivadas y se incubó a 37 °C en dióxido de carbono al 5 % durante 8 días. Se añadieron 50 µl de CellTiter-Glo (Promega n.º G-7573), el contenido se mezcló durante 1 minuto en un agitador seguido de 10 minutos en la oscuridad a 23 °C y la luminiscencia se leyó mediante EnVision (PerkinElmer). Las Cl_{50} se ajustaron usando el GraphPad Prism hasta una respuesta a la dosis de tipo sigmoideo.

Modelo de hipersensibilidad colónica *in vivo*

La eficacia de los compuestos inhibidores de la quinasa RET se puede evaluar en un modelo de hipersensibilidad colónica *in vivo* (Hoffman, J.M., *et al.*, Gastroenterology, 2012, 142:844-854).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en donde:

X es N o CR⁵;

10 Y es un enlace;

Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno independientemente N, CH o CR⁶;

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆);

15 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- y (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-; en donde dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆);

20 R⁴ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, -OR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR⁸R⁹ o -CONR⁸R⁹; y en donde dicho sustituyente heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o haloalquilo (C₁-C₄);

25 R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- o (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-; en donde dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆);

30 o R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-;

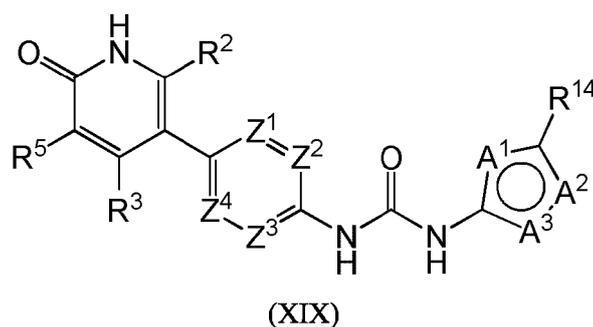
35 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- y (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-;

40 R⁷ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹; y en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y haloalcoxi (C₁-C₄); y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄); y

45 cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), aminoalquil (C₁-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalquil (C₁-C₄)- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalquil (C₁-C₄)-;

50 o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄).

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la Fórmula (XIX):



en donde:

- 5 Uno de A¹, A² y A³ se selecciona entre O, S y NR¹⁵ y cada uno de los otros dos se selecciona independientemente entre N y CH;
 Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son cada uno independientemente N, CH o CR⁶;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,
 10 alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- y (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-; en donde dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆);
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- o (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-; en
 15 donde dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆) o cicloalcoxi (C₃-C₆);
 o R³ y R⁵ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-;
 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), amino, (alquil (C₁-C₆))amino- y (alquil (C₁-C₆))(alquil (C₁-C₆))amino-;
 25 R⁷ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹; y en donde dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y haloalcoxi (C₁-C₄); y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄);
 cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), aminoalquil (C₁-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalquil (C₁-C₄)- y (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalquil (C₁-C₄)-;
 35 o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄);
 R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, hidroxilo, -OR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹, en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹; y
 40 R¹⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CR⁵.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde R¹ es hidrógeno.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 4, en donde R⁴ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄), ciano, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))aminoalcoxi (C₂-C₄)-, (3-metiloxetan-3-il)oxi- y -CONH₂; en donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, (alquil (C₁-C₄))amino- o (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 4, en donde R⁴ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄).
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son N y 0, 1 o 2 de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son CR⁶.
8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).
9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆); y R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆).
10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, etilo, difluorometilo, ciclopropilo, metoxi, isopropoxi y dimetilamino-.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
- 1-(2-fluoro-4-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(difluorometil)-4-isopropoxifenil)-3-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-2-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-5-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)urea);
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(2-ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-ciclopropoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(2-ciano-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(2-ciano-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)urea);
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(6-(2-hidroxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)urea);
 1-(2-(difluorometil)-4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-

- (trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(4-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(2-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 5 1-(2-fluoro-4-(4-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(6-(2-idroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(4-metil-2-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)pirimidin-5-il)urea;
 1-(2-fluoro-4-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 10 1-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 15 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 20 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-idroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 25 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 30 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-etilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 35 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 40 2-(4-(3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida;
 1-(5'-etoxi-4-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 2-(4-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanamida;
 45 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-(idroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 50 1-(3-(*terc*-butil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-idroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 55 1-(3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 60 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-(idroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(*terc*-butoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 65 1-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(2-ciano-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;

- 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((2-cianopropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxi-1-metilciclobutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 5 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(6-cloro-5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 10 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,6-difluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(6-isopropoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 15 1-(3-(difluorometil)-4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 20 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-4-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-metoxi-6-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 25 1-(5'-etoxi-6-etil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-5-fluoro-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(6-ciclopropil-5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(5'-etoxi-5-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 30 1-(5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fonil)-3-(2-fluoro-4-(5-(3-fluoropropoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(azetid-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 35 1-(5'-etoxi-6-metoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(6-(dimetilamino)-5'-etoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 40 1-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(5-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metilpirazin-2-il)urea;
 1-(5'-etoxi-6-isopropoxi-6'-oxo-1',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-hidroxi)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((1,3-dimetilazetid-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 45 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-difluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 50 1-(2-fluoro-4-(5-(3-fluoropropoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(difluorometil)-4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)fenil)-3-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 55 1-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(4-(difluorometoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(1-cianoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 60 1-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-5-propoxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 65 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-(hidroximetil)ciclobutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;

- 1-(4-(2-cianopropan-2-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(5-isopropoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 5 1-(2-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(6-oxo-5-propoxi-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-fluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 10 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 1-(4-((1,3-dimetilpirrolidin-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 15 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(6-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 20 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(1-metilciclobutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(etoximetil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 25 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(2-etoxi-4-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 (S)-1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(7-oxo-6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)fenil)-3-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 30 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 35 1-(3-(difluorometil)-4-isopropoxifenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)urea;
 1-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 4-(3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)ureido)-2-(trifluorometil)benzamida;
 1-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea;
 1-(4-(5-(difluorometoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 40 1-(4-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-((3-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 45 1-(2-fluoro-4-(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(difluorometil)-4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)fenil)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea; o
 1-(3,4-diclorofenil)-3-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 50 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-fluoro-4-((4-(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 1-(2-(5-(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
 55 1-(4-(1-aminoetil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(4-(1-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea;
 1-(4-((dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea;
 60 1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;
 1-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 4-metilpirimidin-5-il)urea;
 1-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;
 65 (trifluorometil)fenil)urea;
 1-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);
 1-(2-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)urea);

il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;

1-(4-(2-amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;

5

1-(4-(2-amino-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea;

N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(4-(2-metoxietoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida;

10

1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-5-il)urea;

N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-pirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida;

1-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(2-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)urea; o

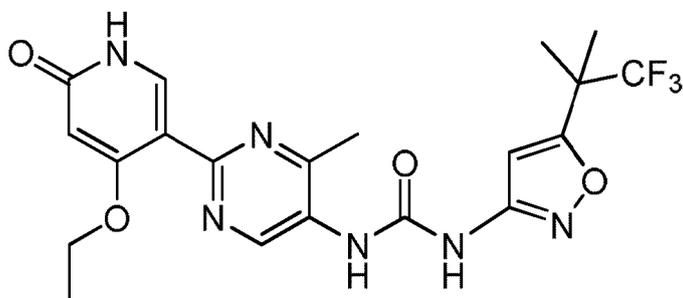
15

1-(2-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)-3-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)urea;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es:

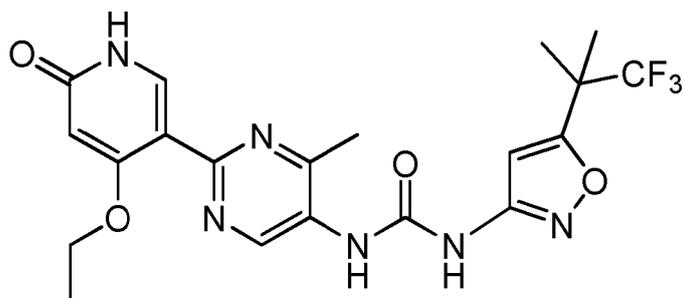
20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 que es:



30

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en forma cristalina.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación Cu K α , seleccionados entre un grupo que consiste en aproximadamente 2,2, 4,9, 5,5, 5,7, 11,8, 11,9, 12,8, 12,9, 13,1, 14,3, 16,1, 16,6, 17,1, 17,2, 21,2, 21,3, 21,9, 22,0, 22,7, 22,8, 23,1, 25,3 y 25,4 grados 2 θ .

35

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40

17. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para uso en terapia.

18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para uso en el tratamiento de síndrome del intestino irritable.

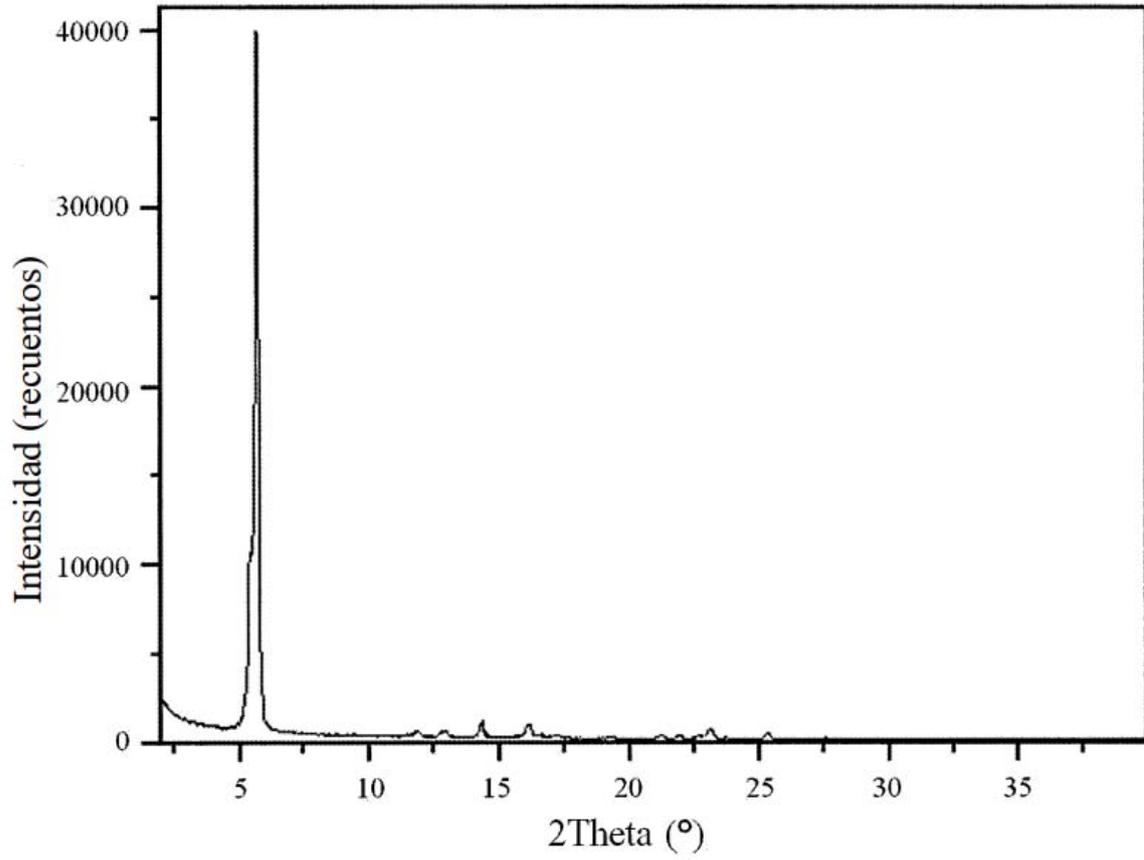


FIG. 1

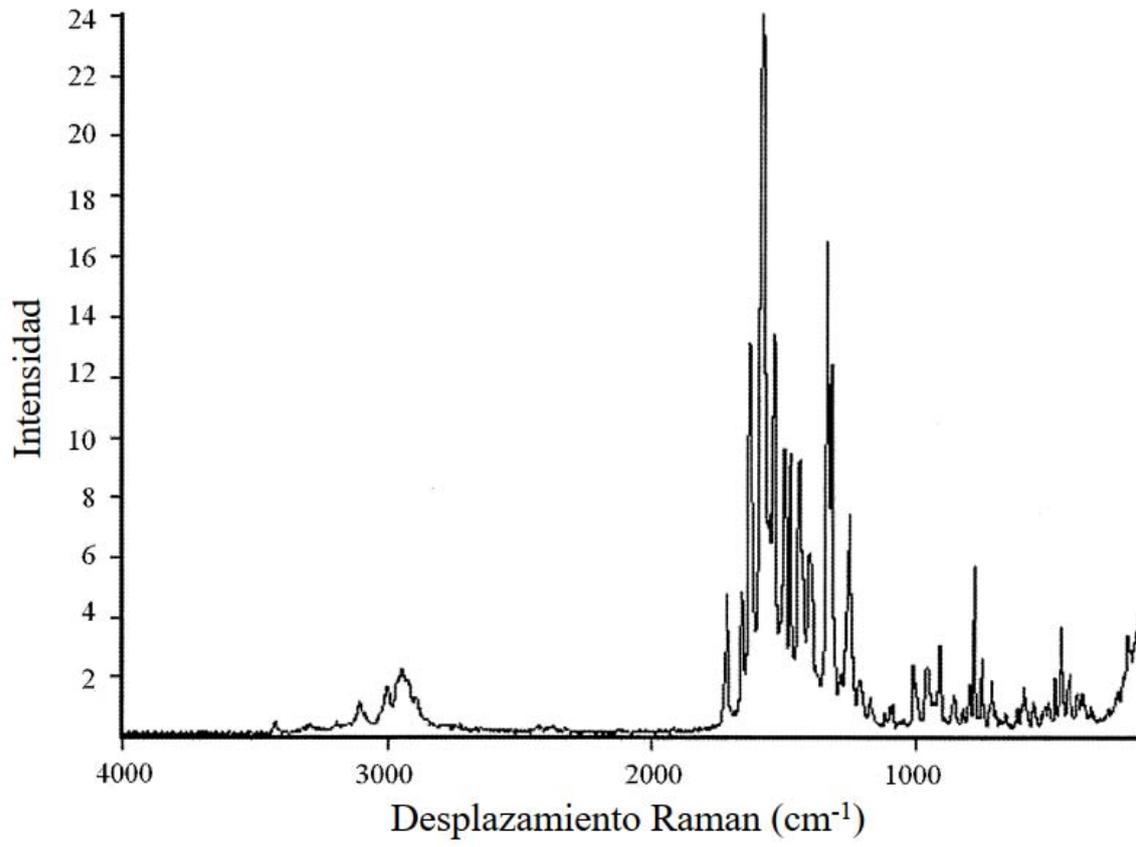


FIG. 2

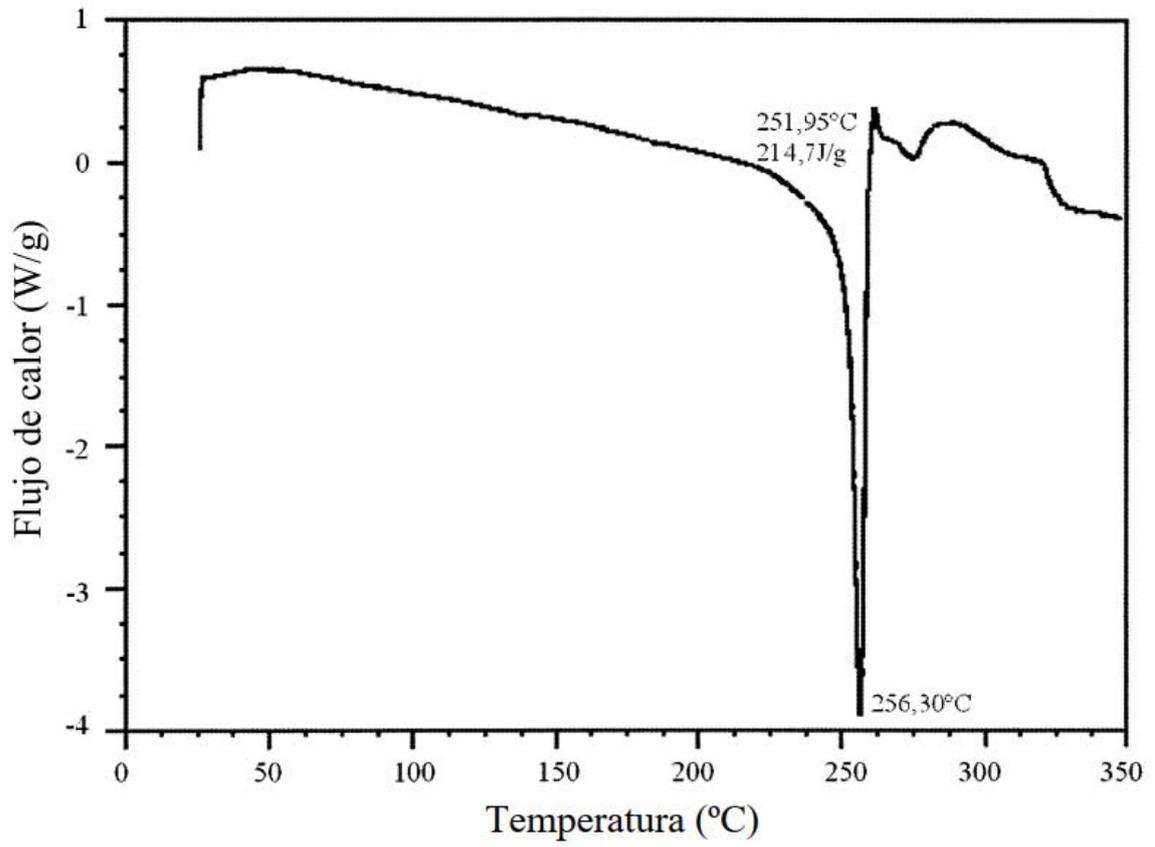


FIG. 3

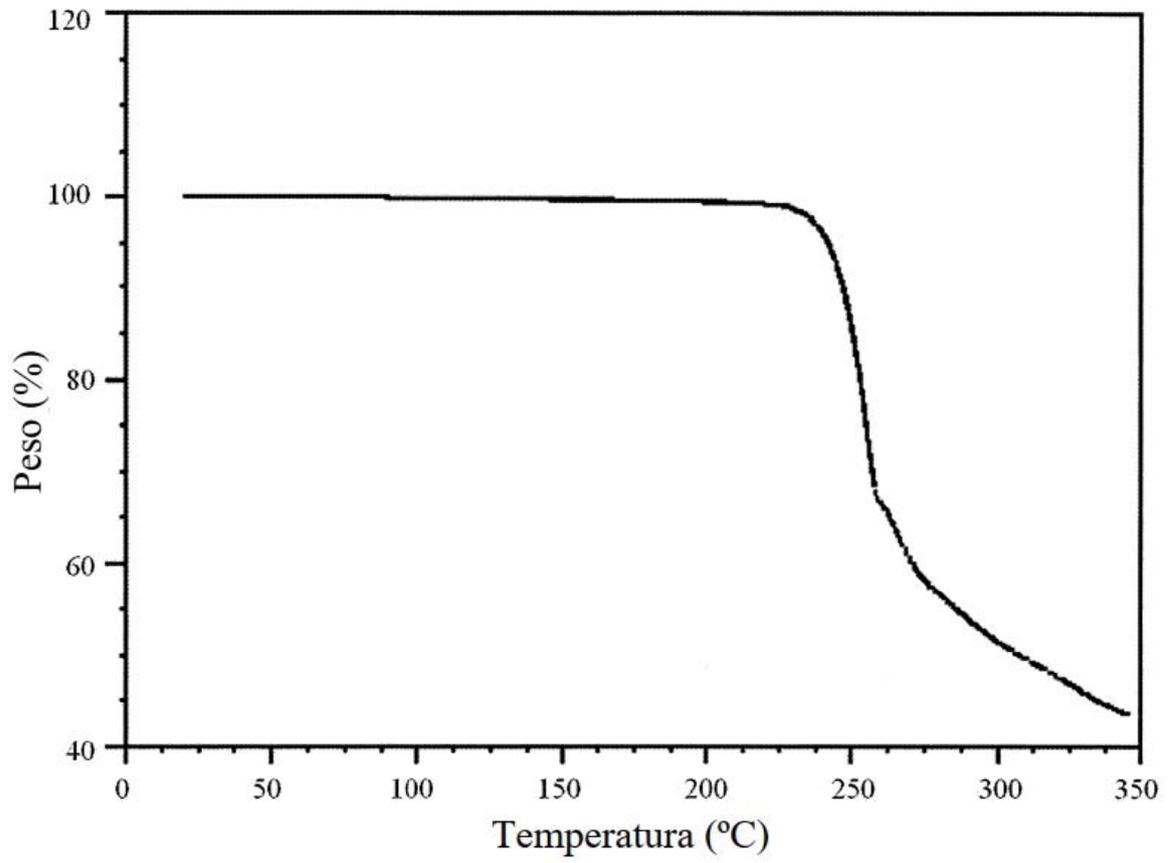


FIG. 4

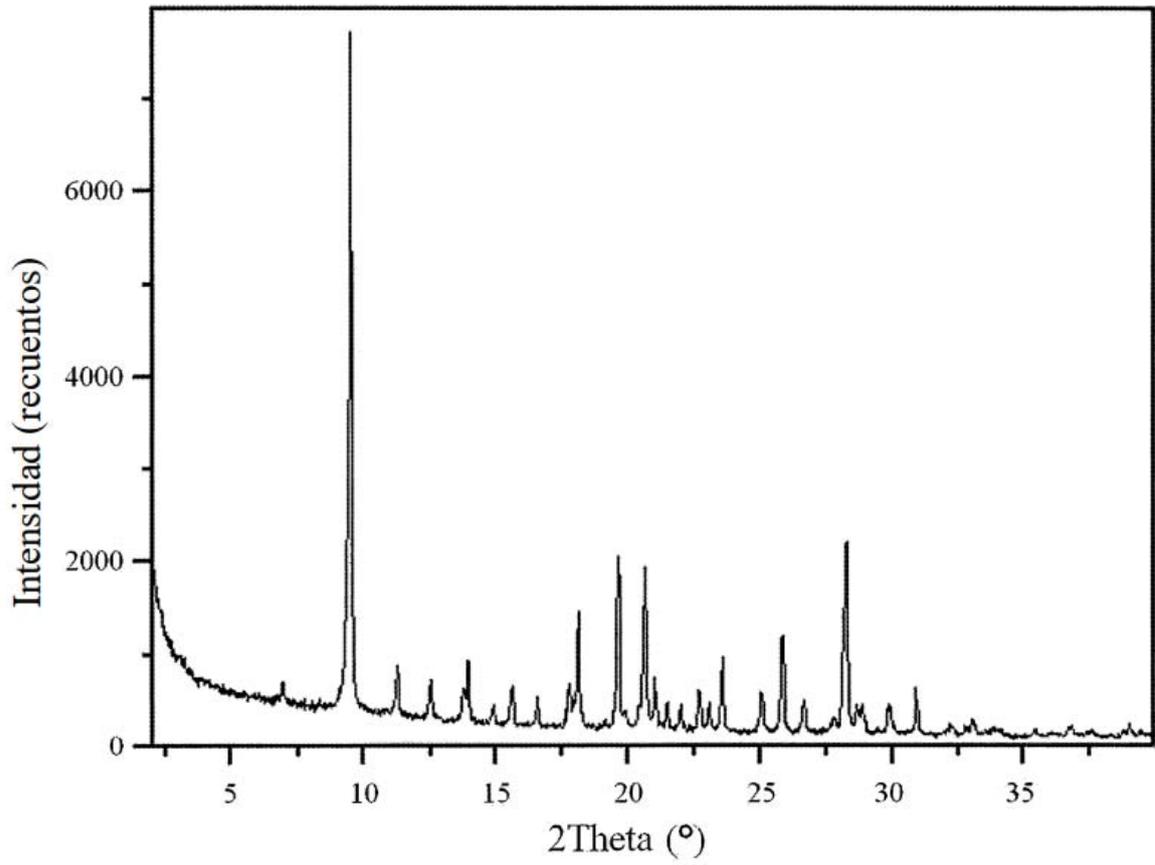


FIG. 5

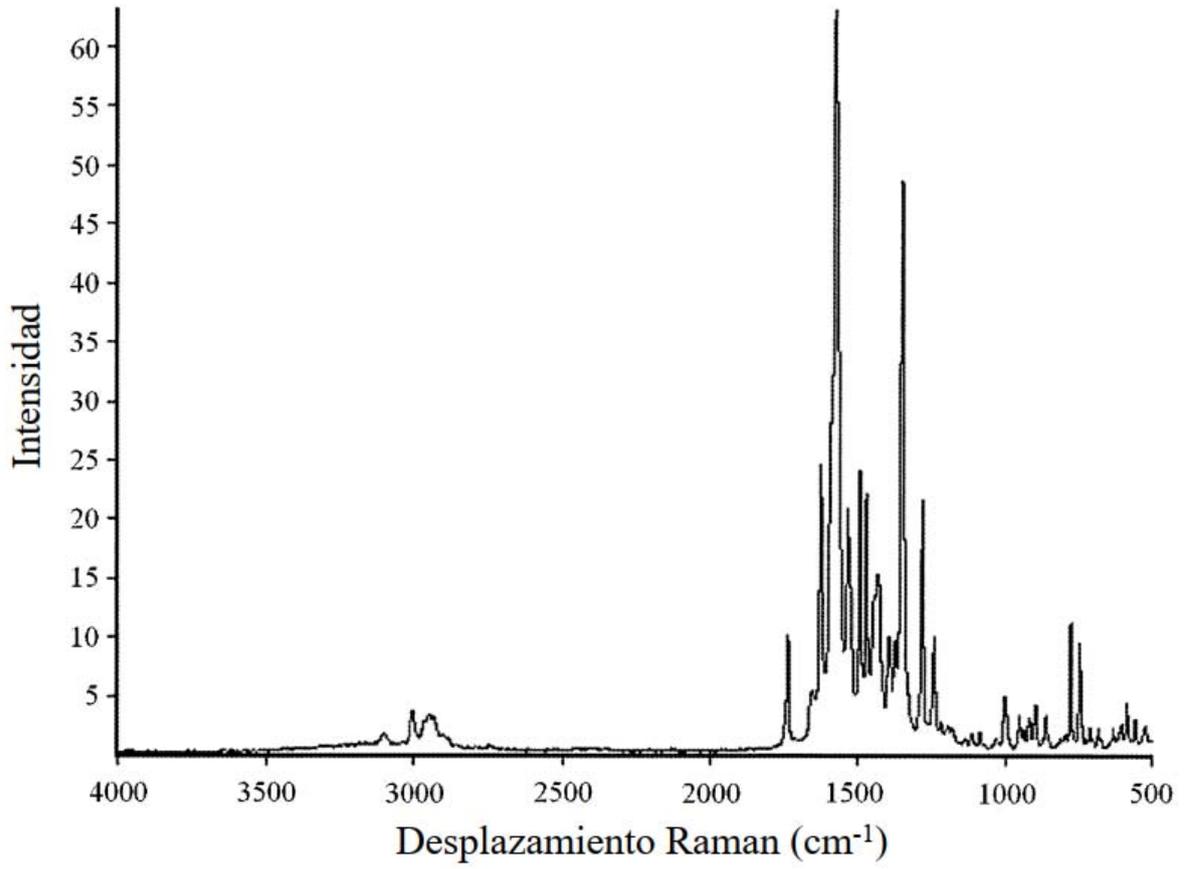


FIG. 6

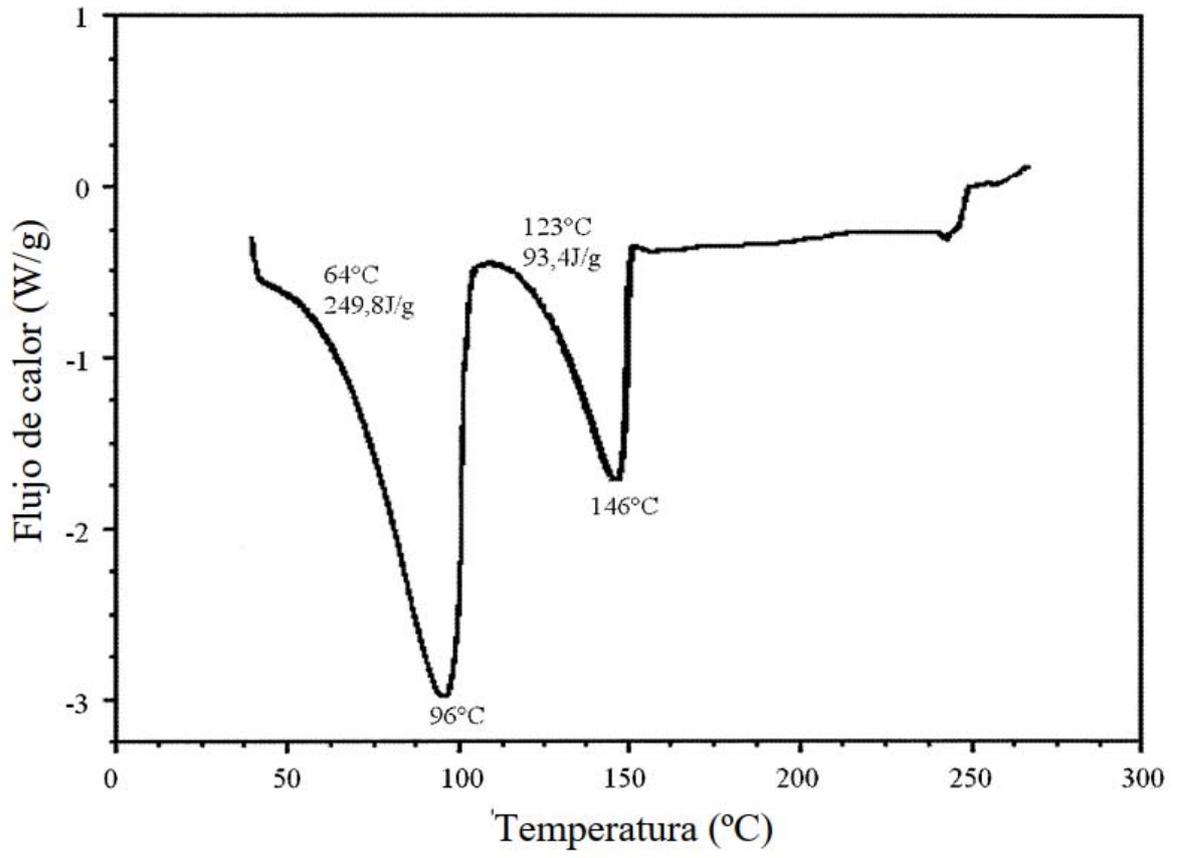


FIG. 7

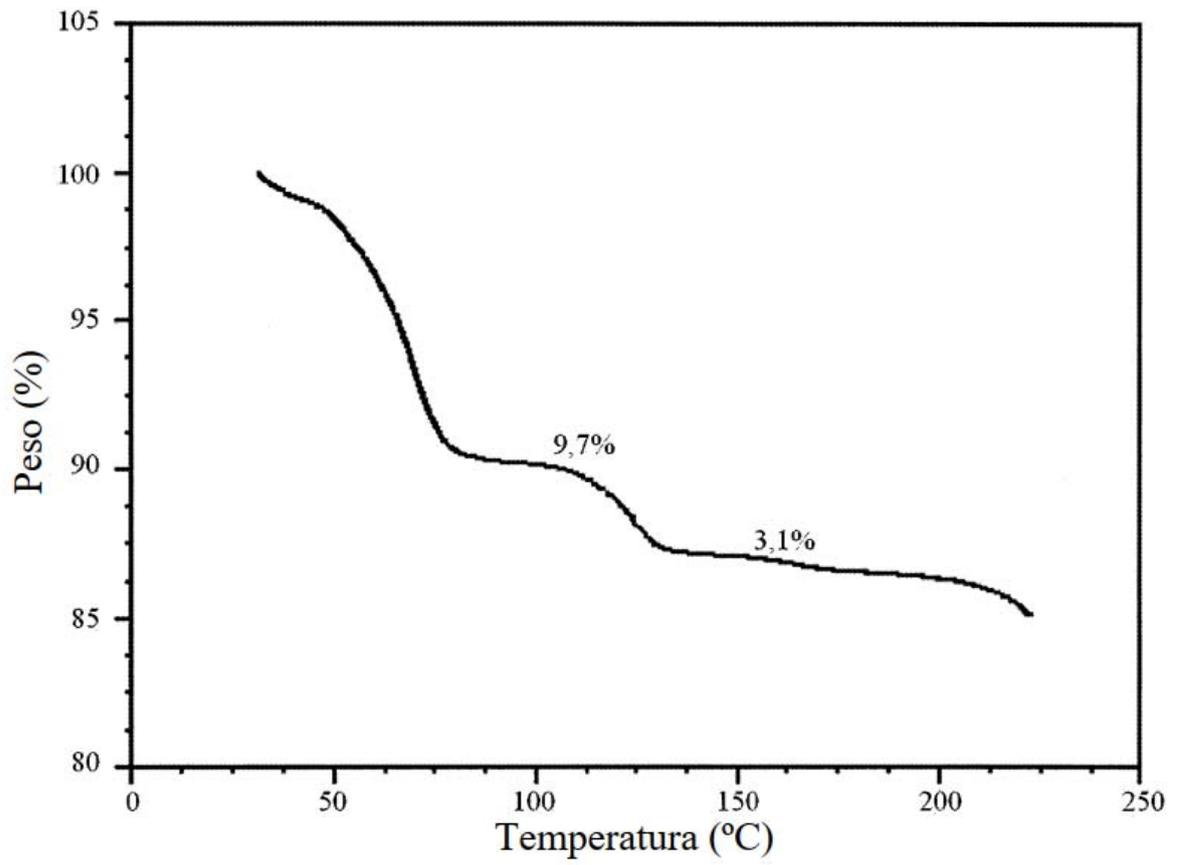


FIG. 8

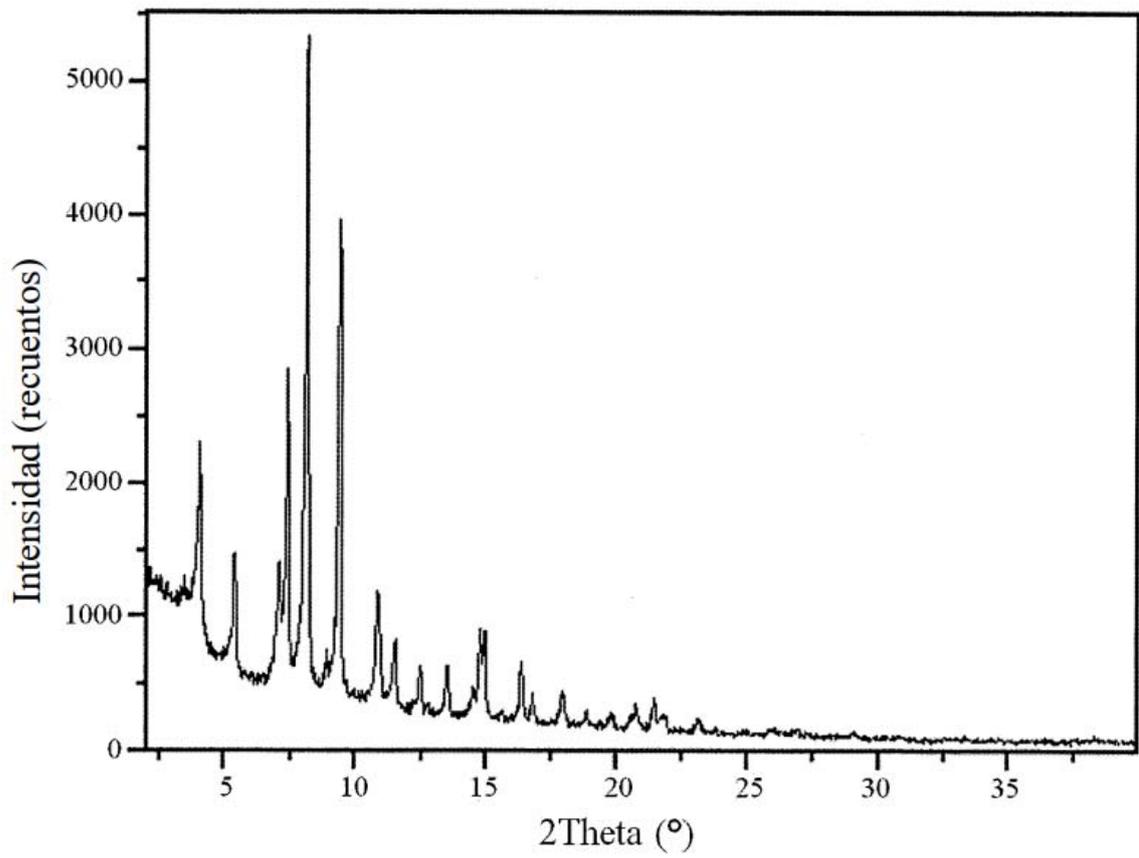


FIG. 9

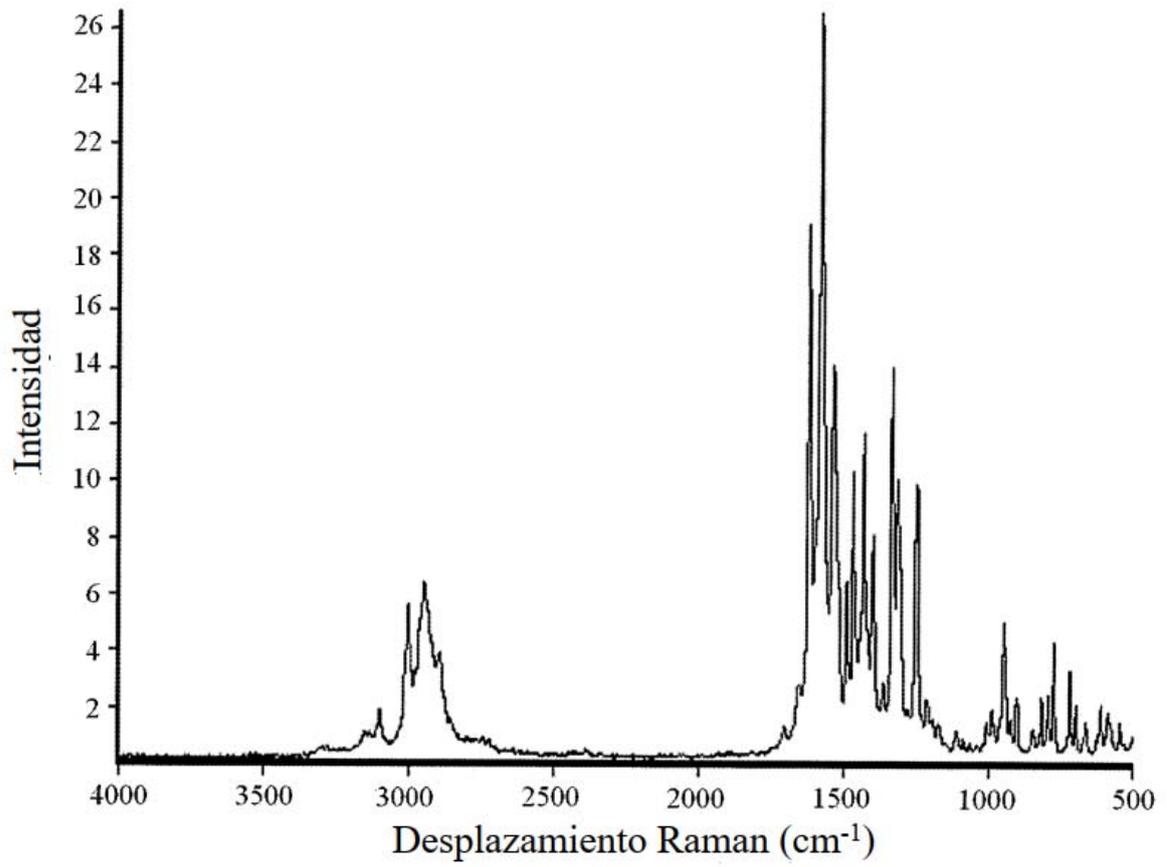


FIG. 10

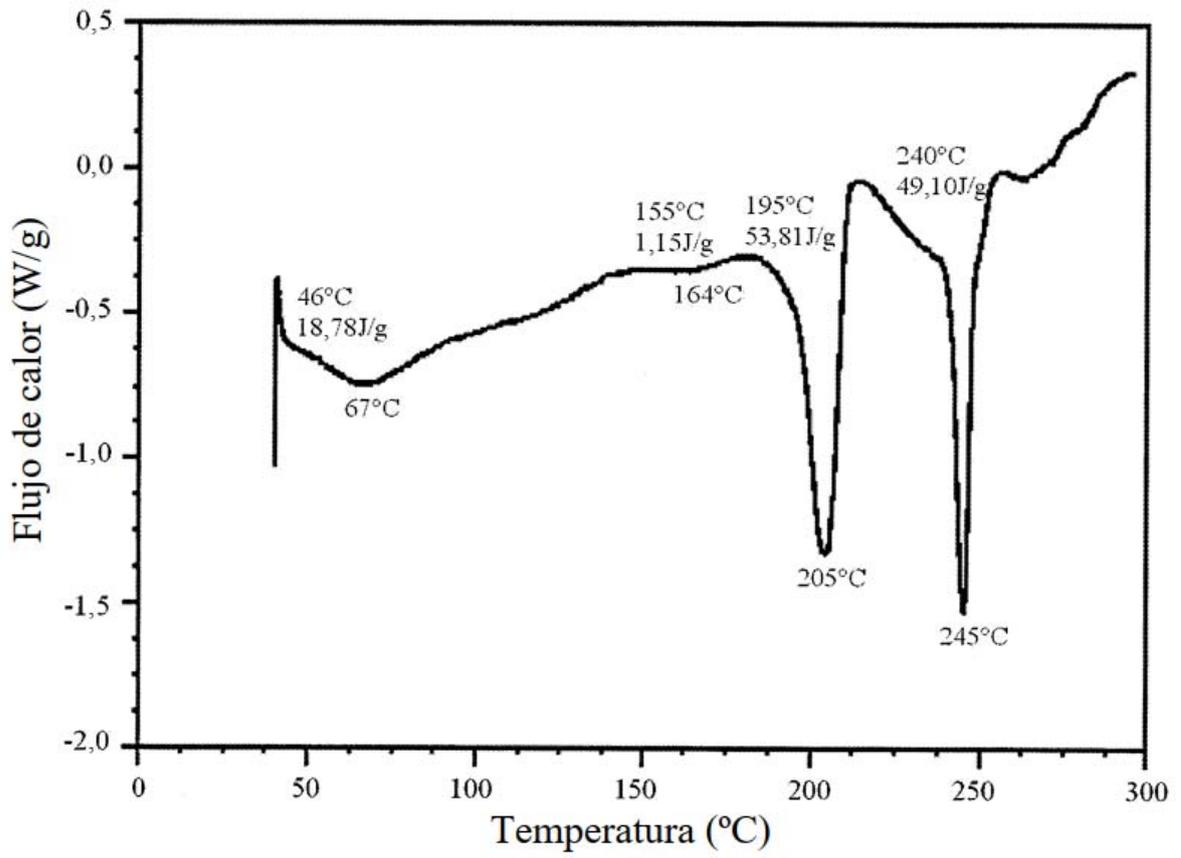


FIG. 11

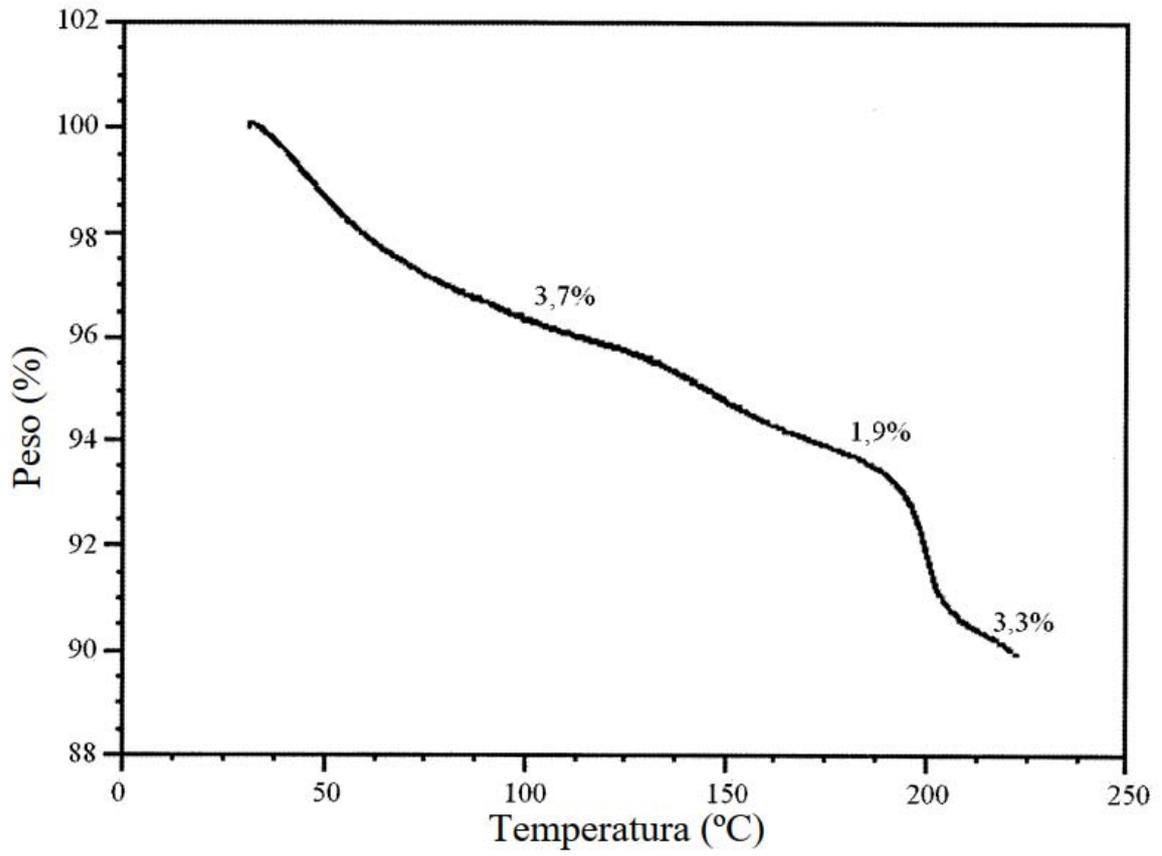


FIG. 12

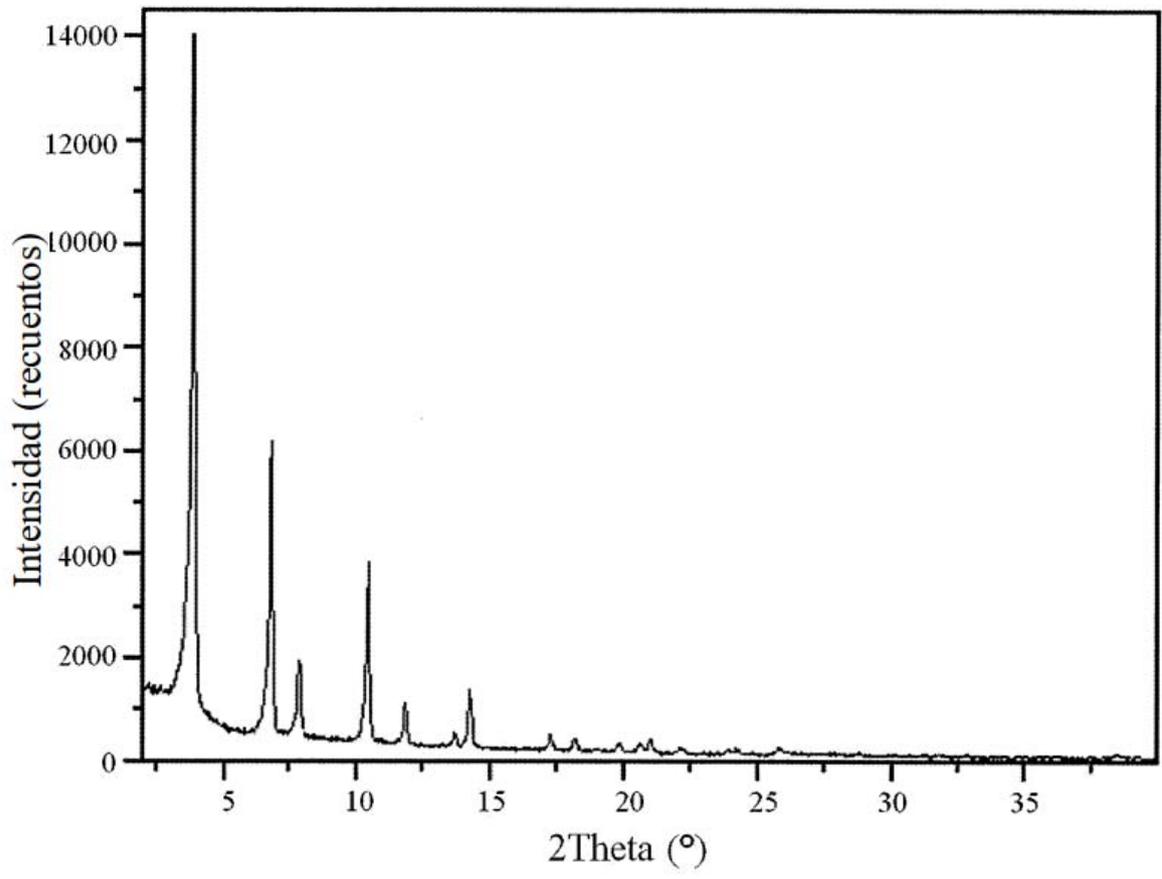


FIG. 13

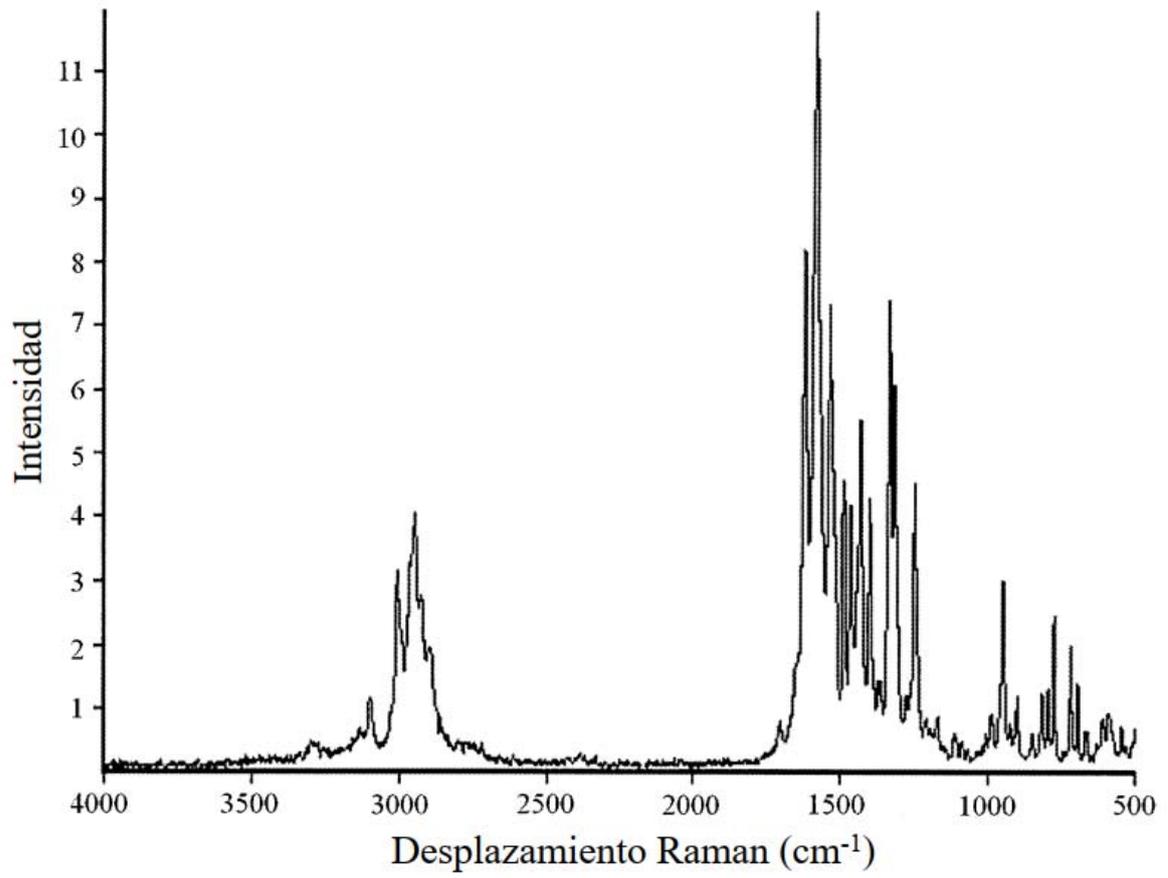


FIG. 14

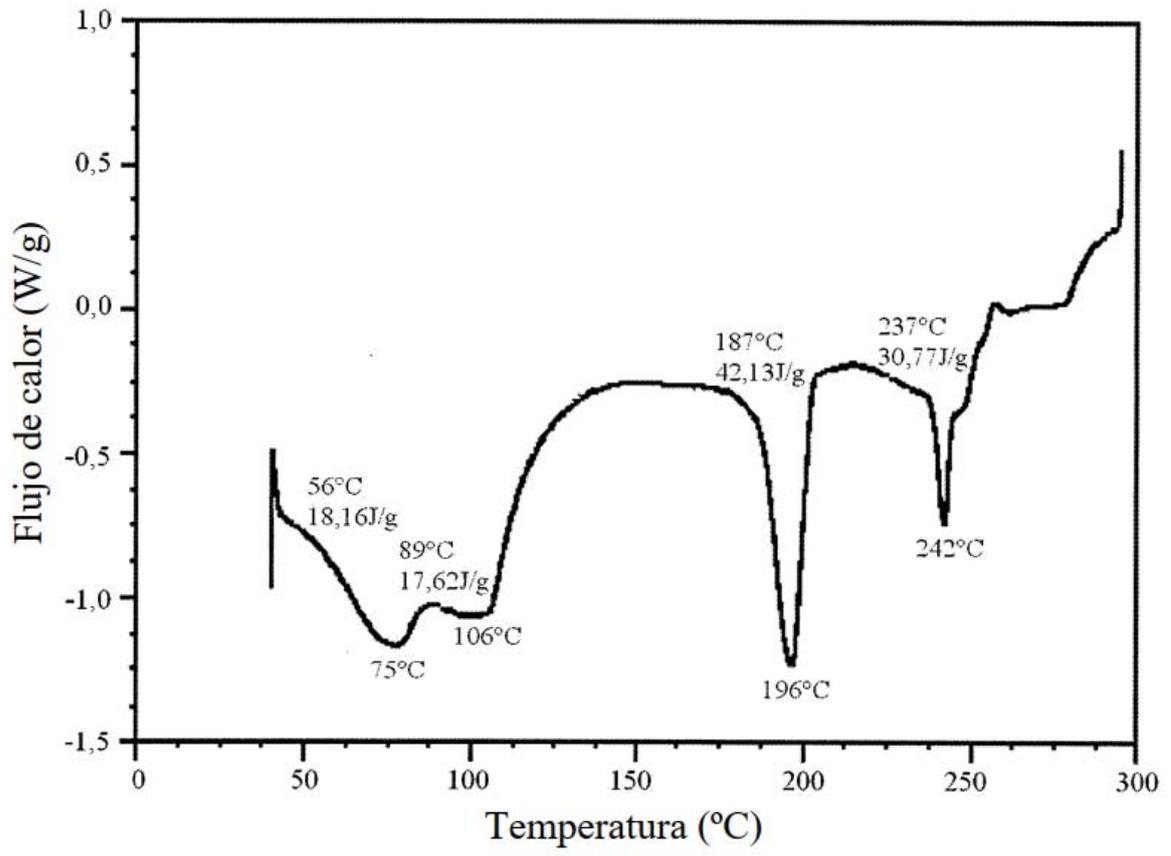


FIG. 15

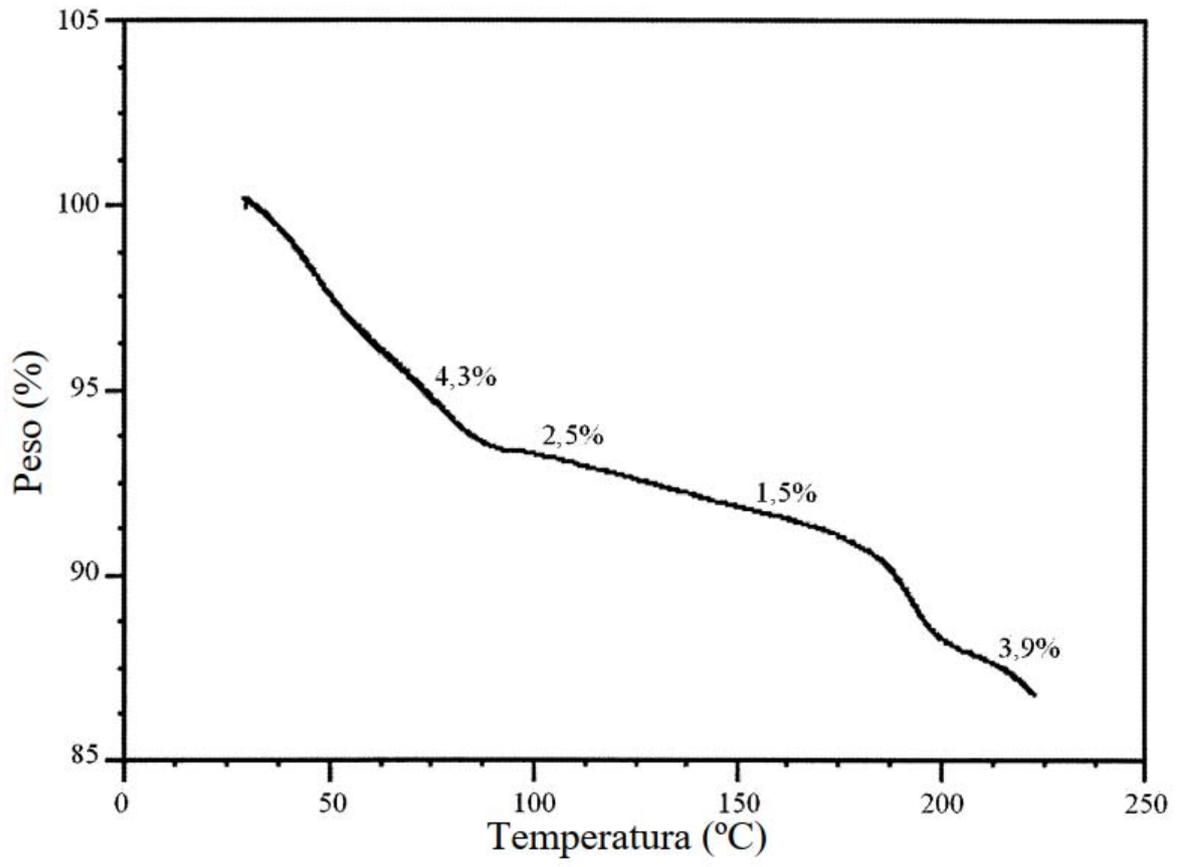


FIG. 16

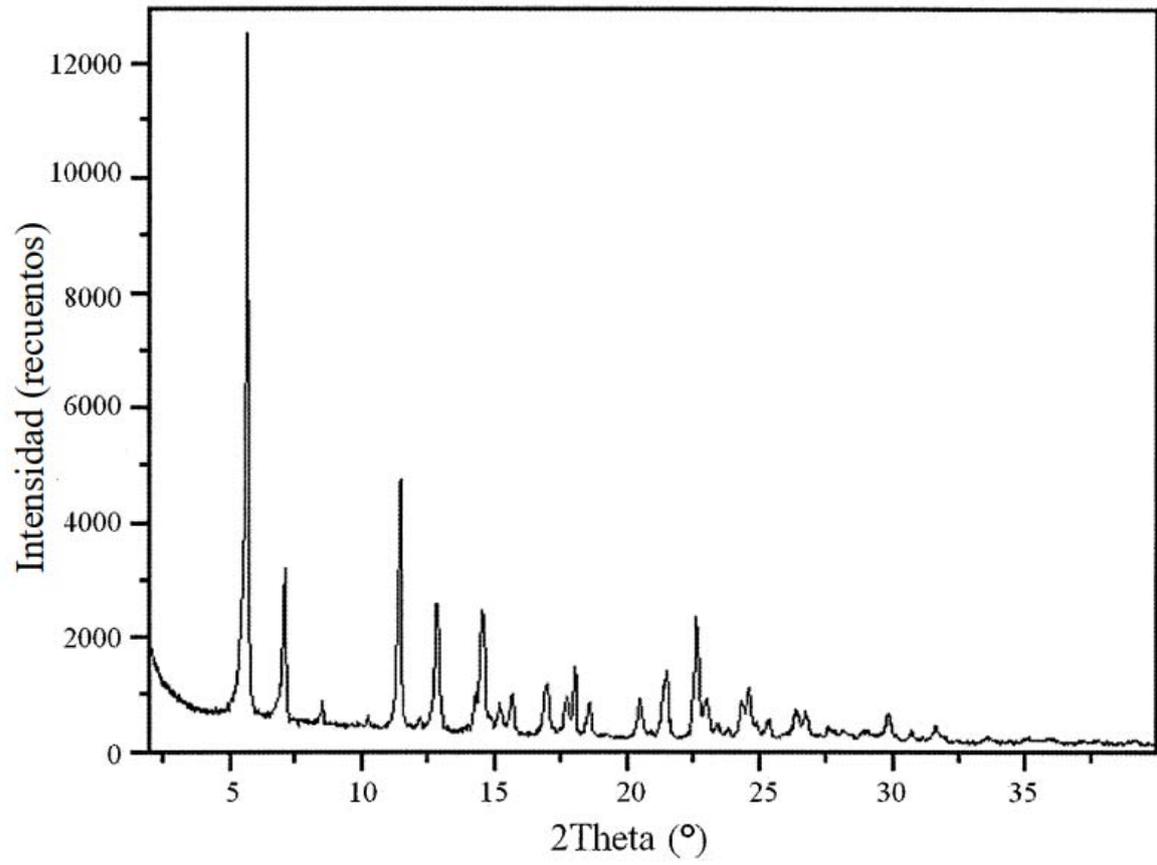


FIG. 17

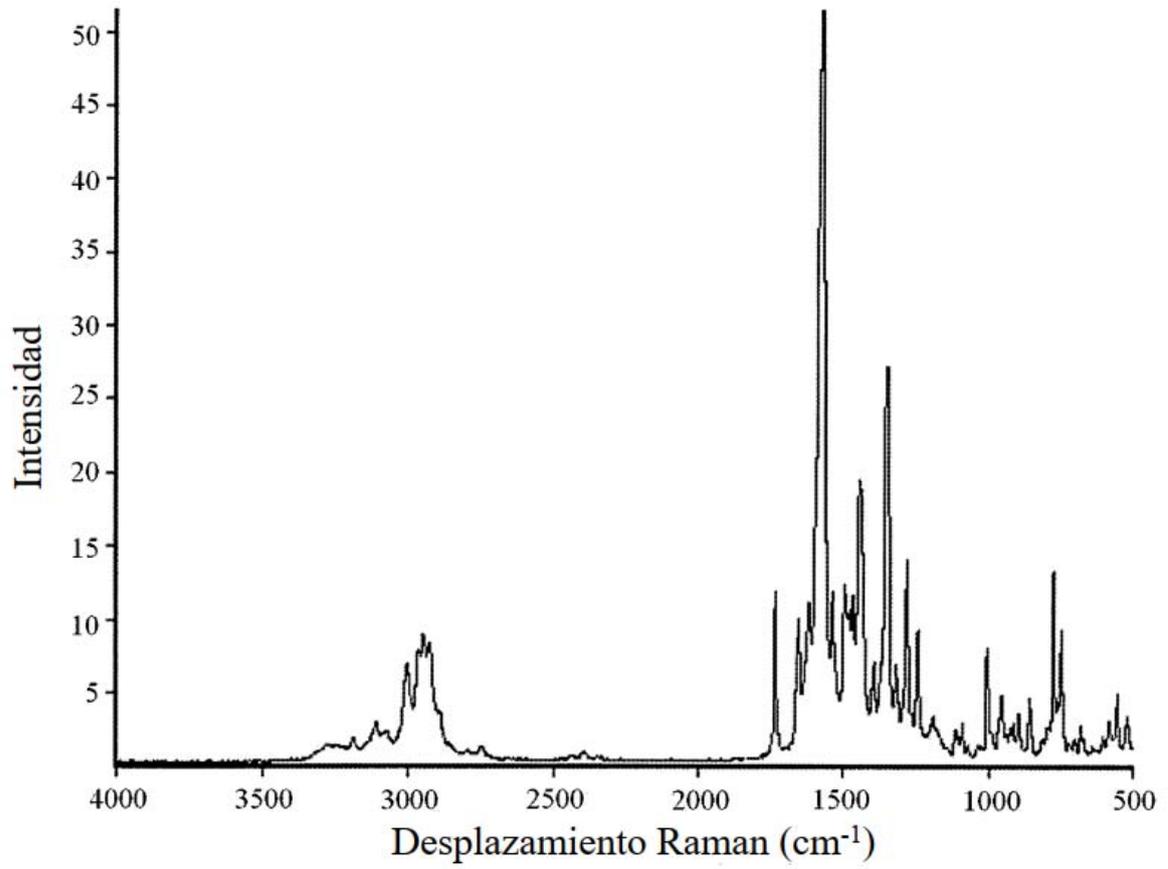


FIG. 18

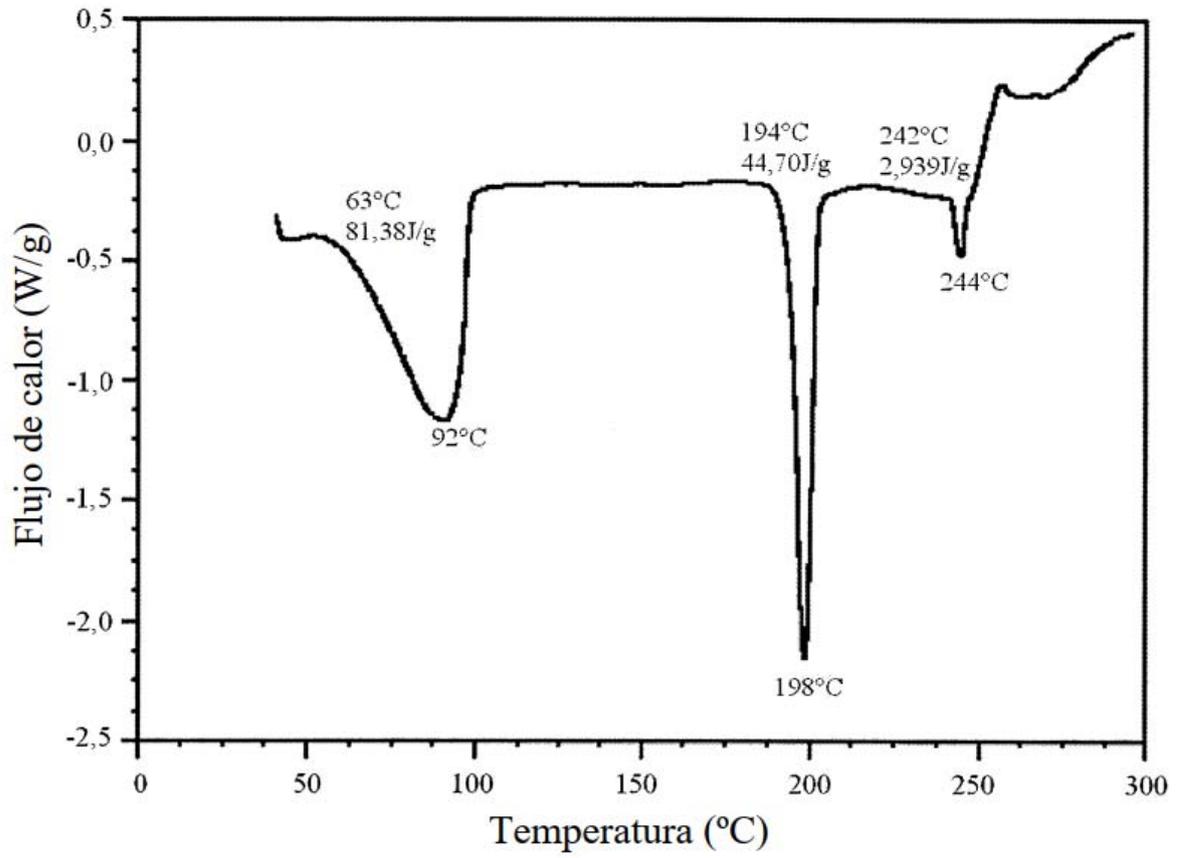


FIG. 19

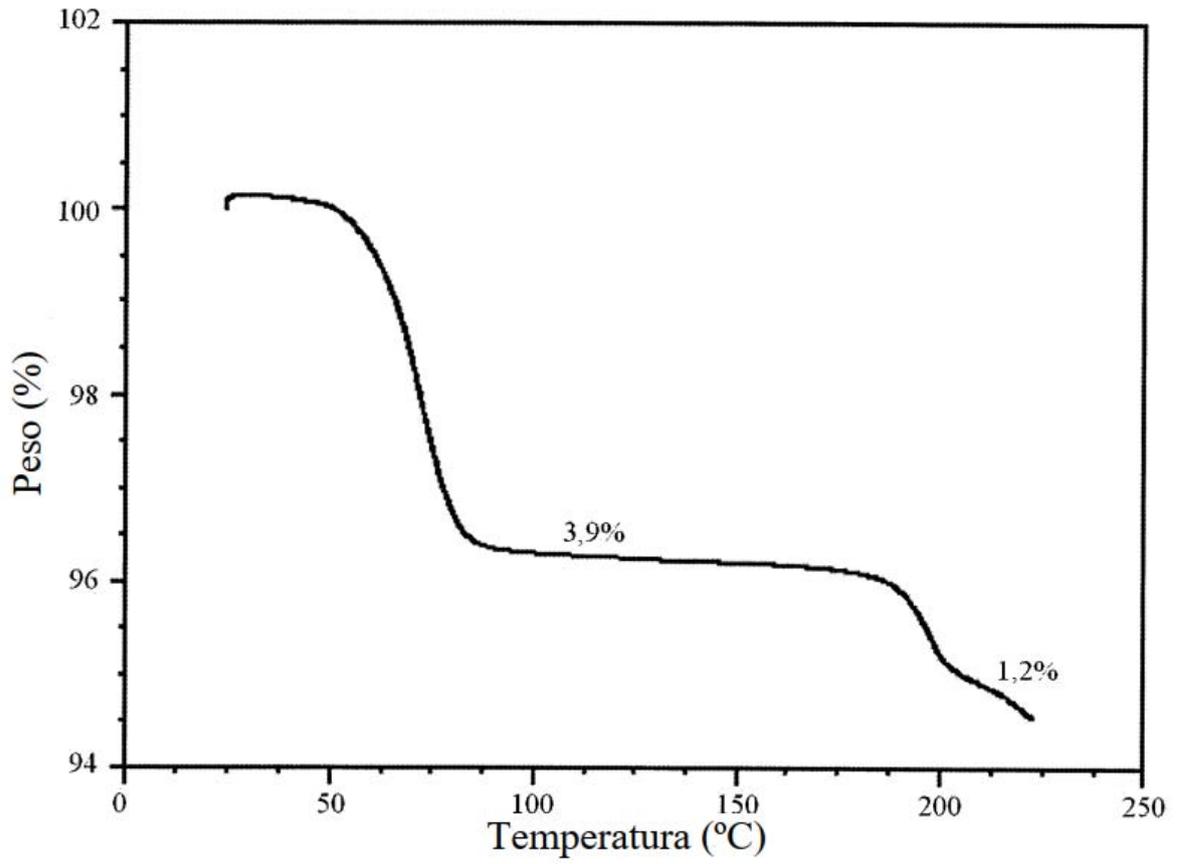


FIG. 20

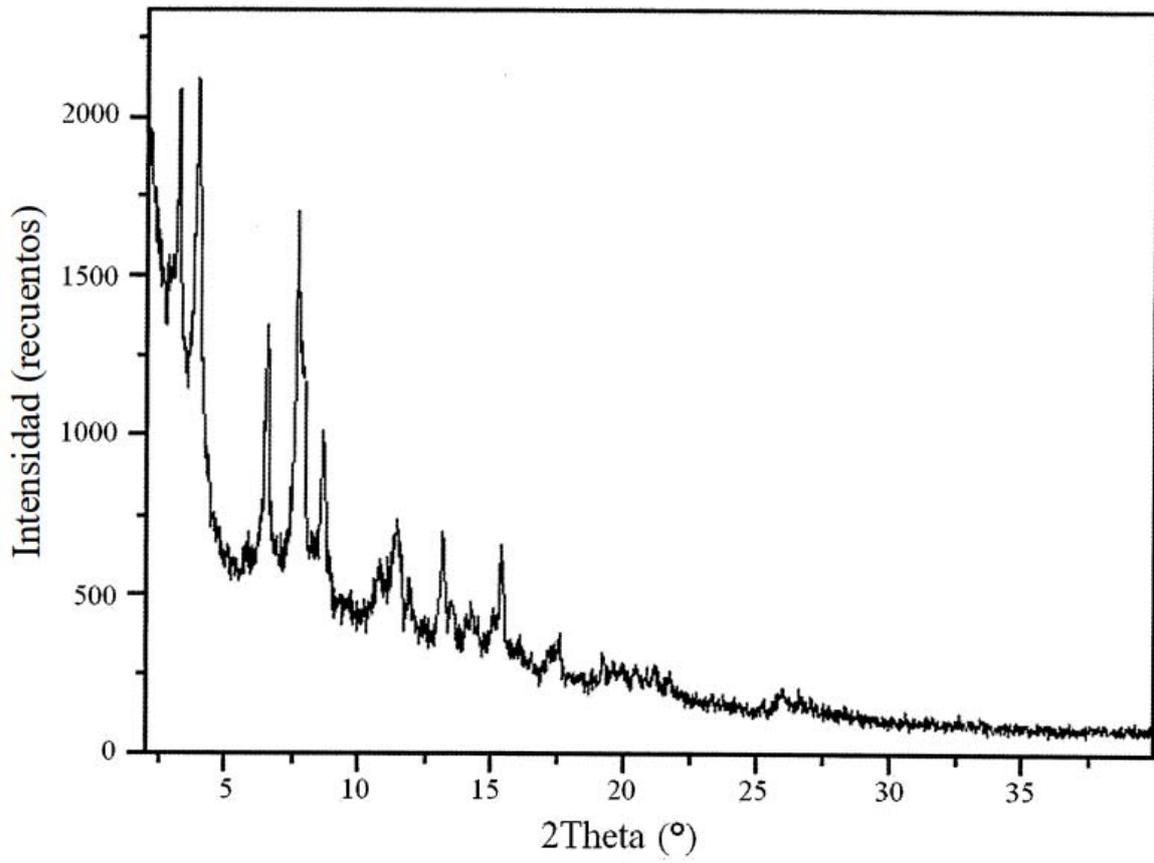


FIG. 21

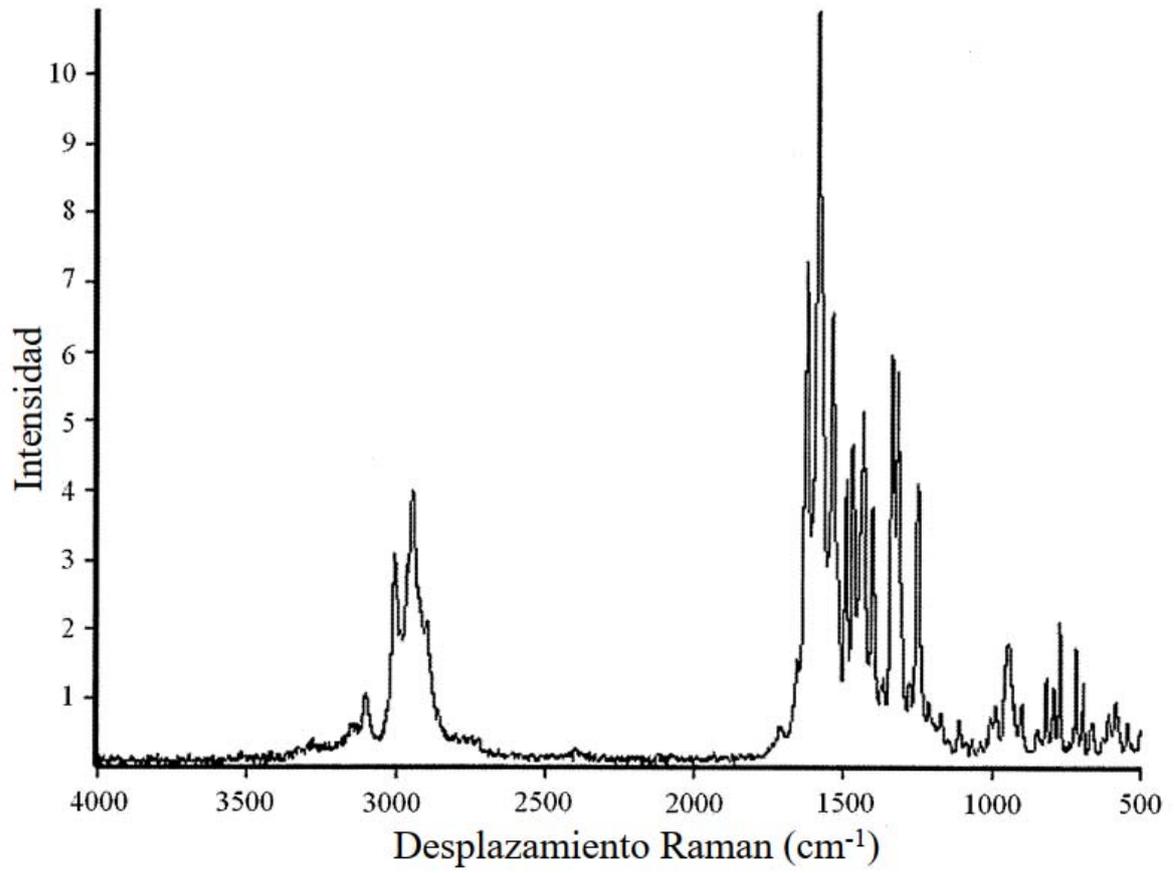


FIG. 22

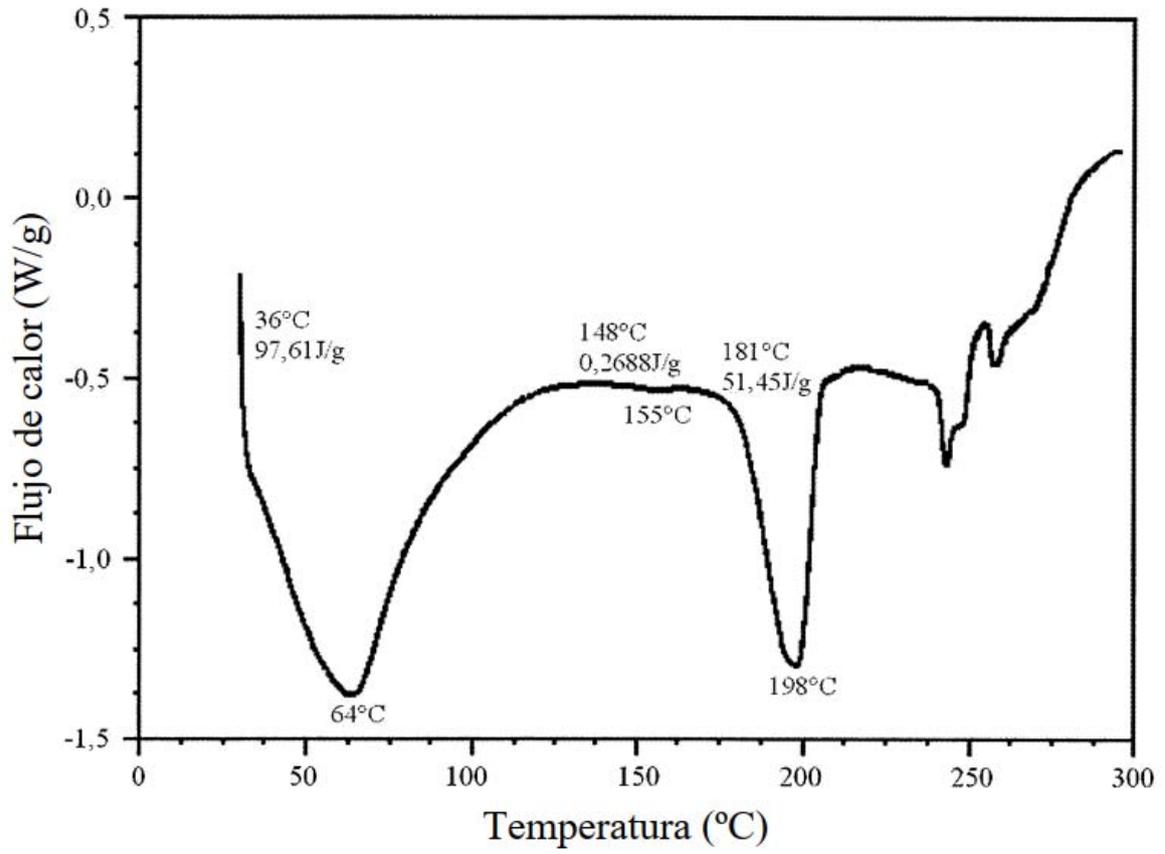


FIG. 23

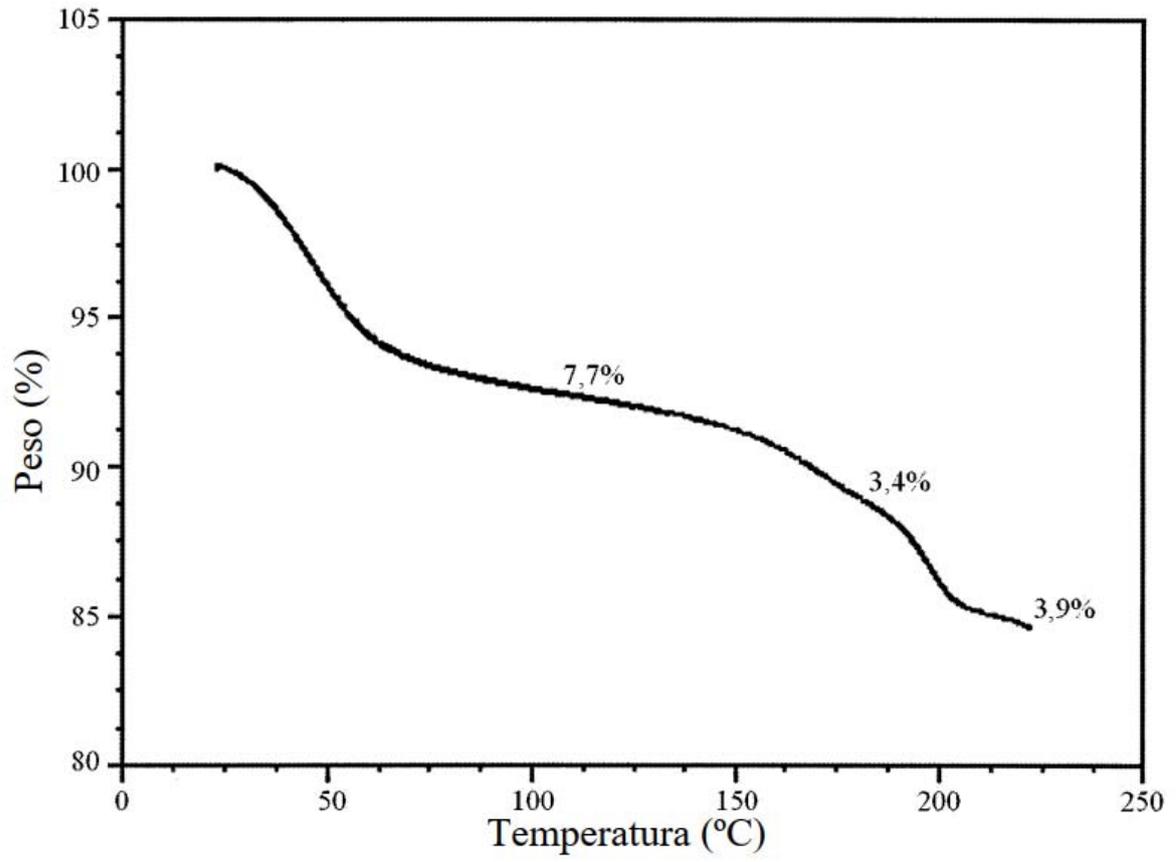


FIG. 24

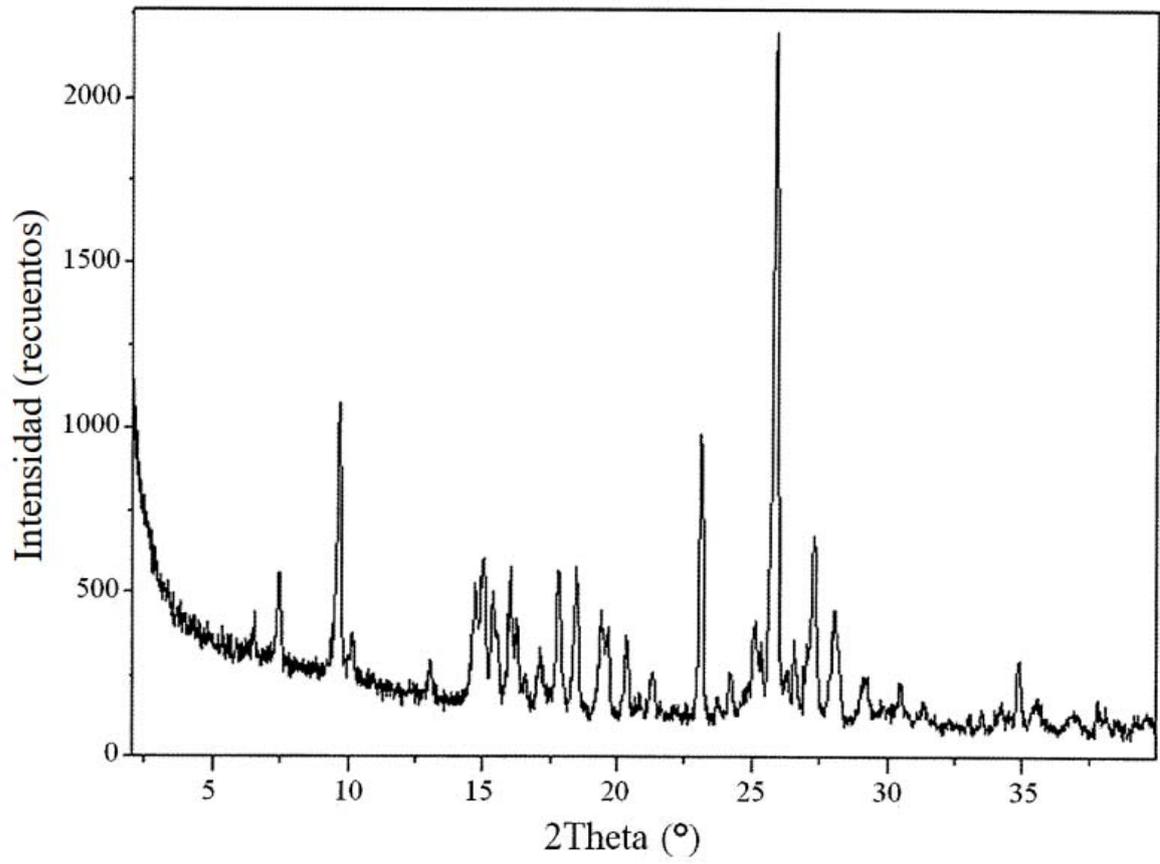


FIG. 25

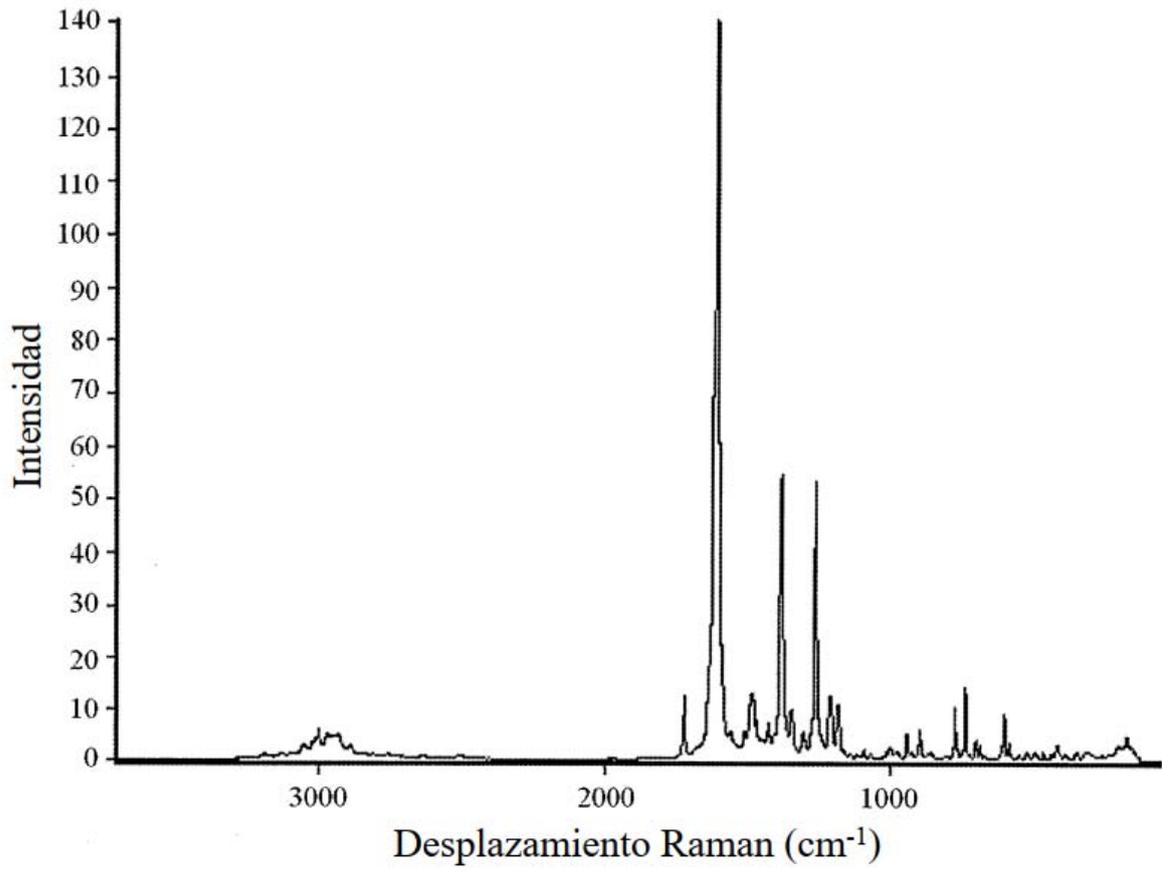


FIG. 26

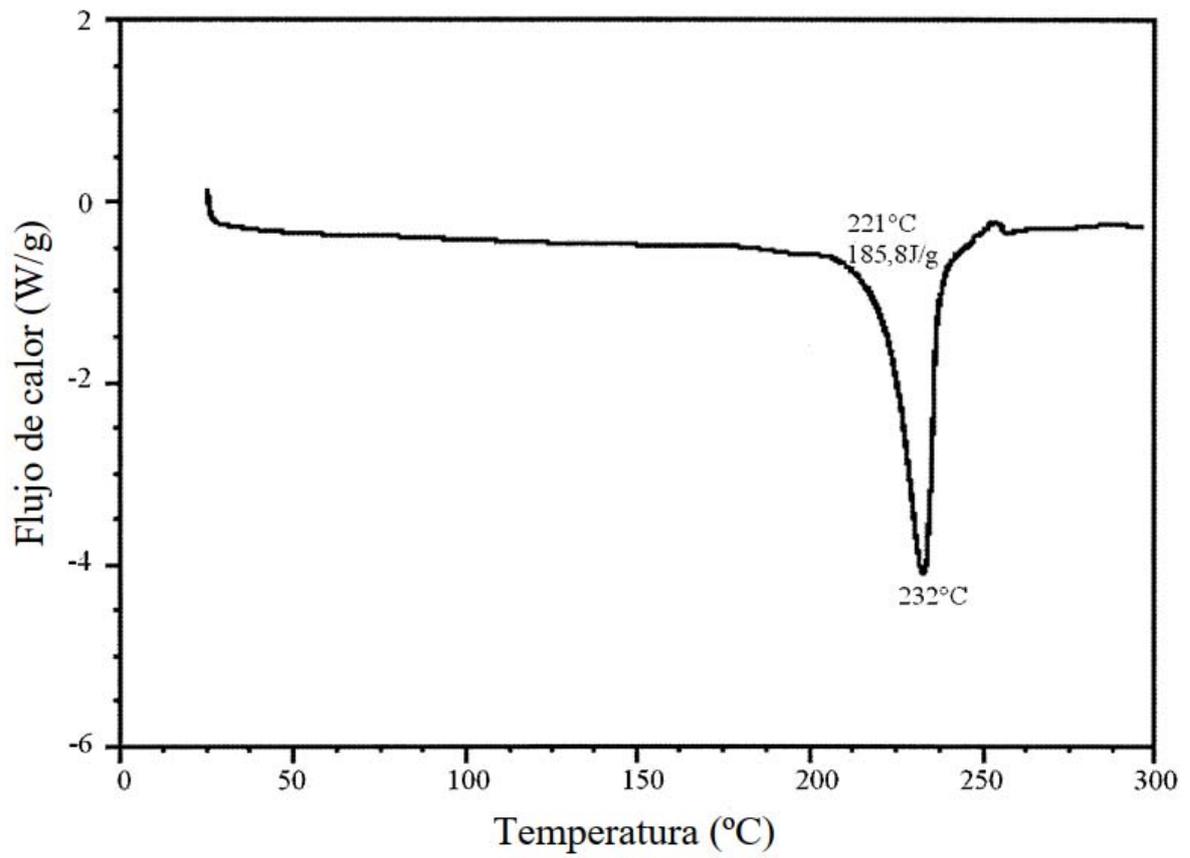


FIG. 27

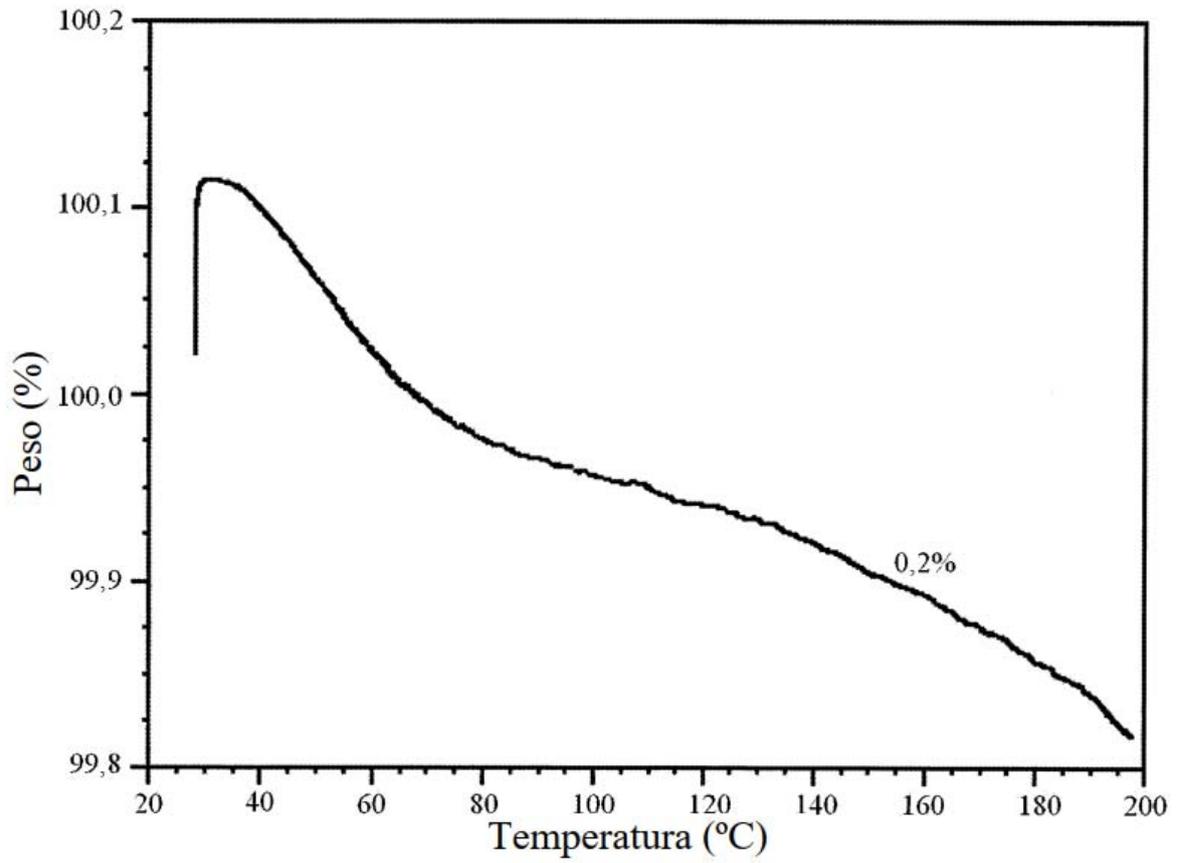


FIG. 28

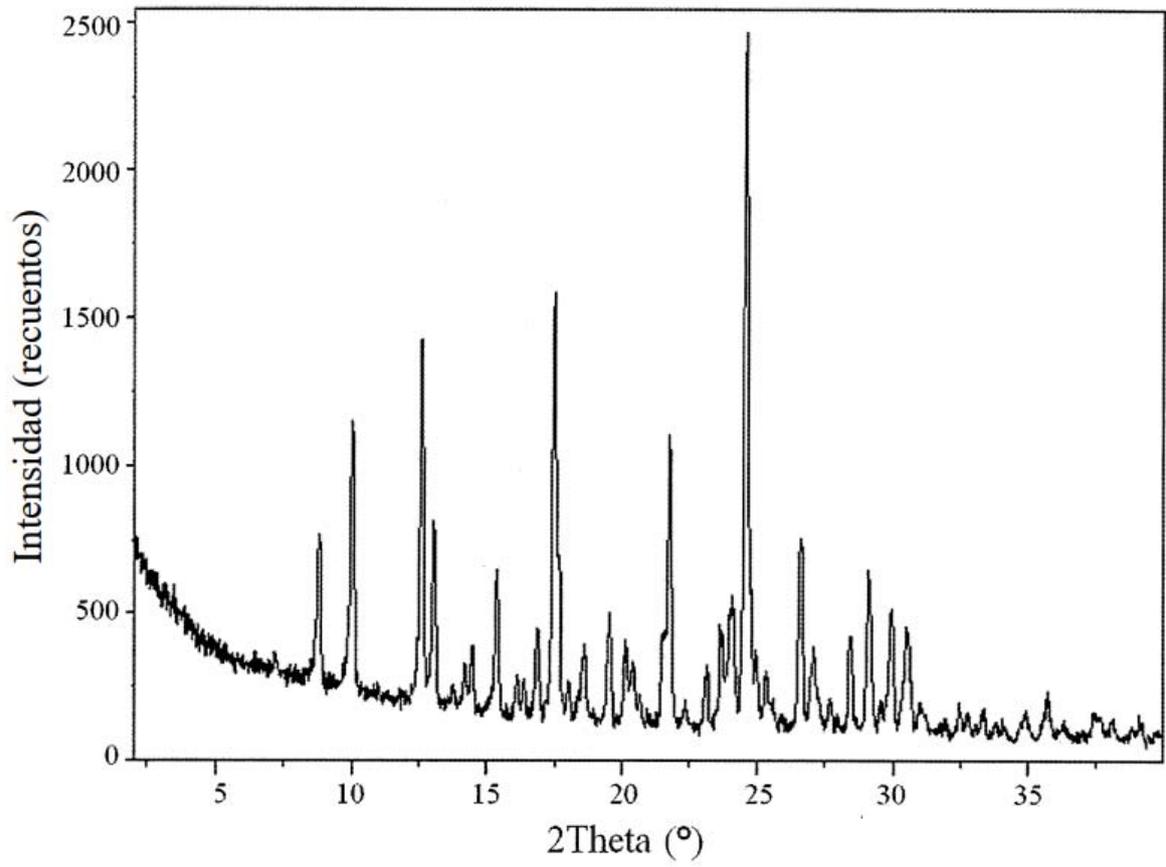


FIG. 29

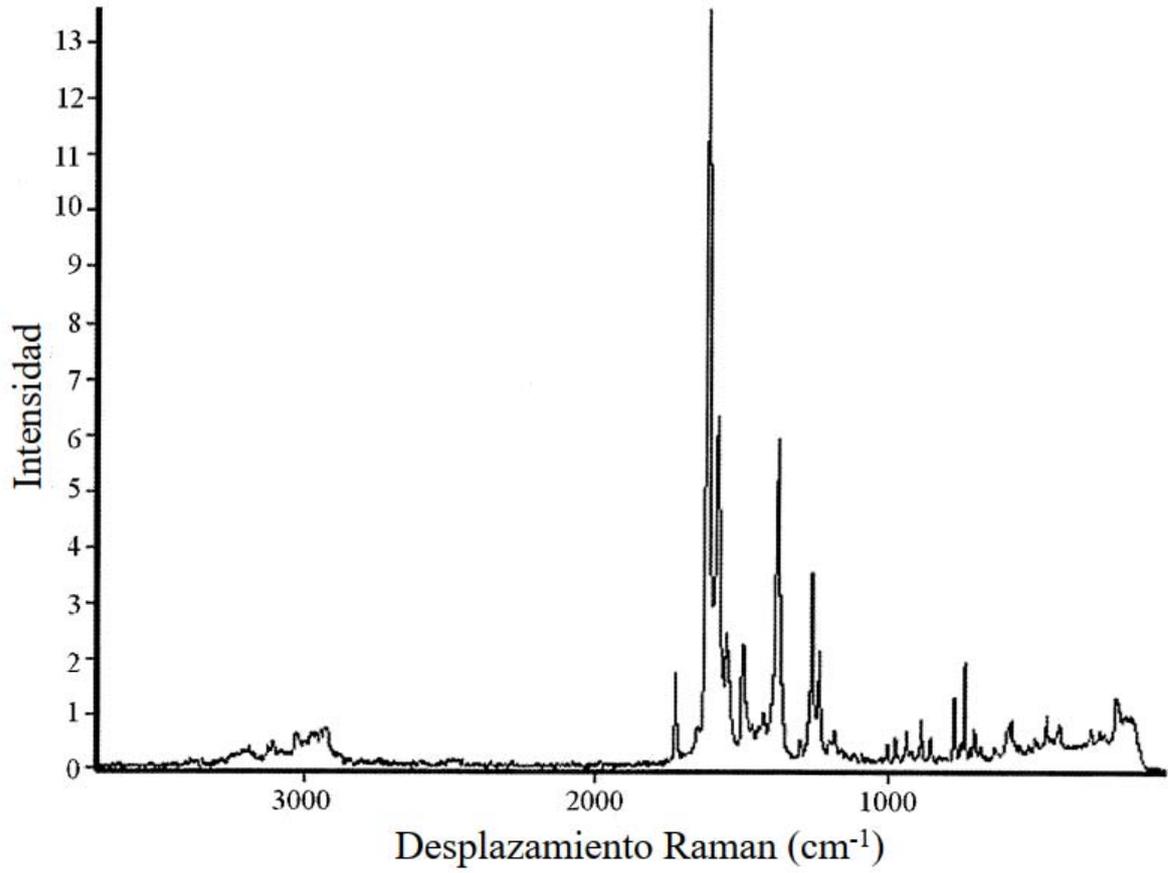


FIG. 30

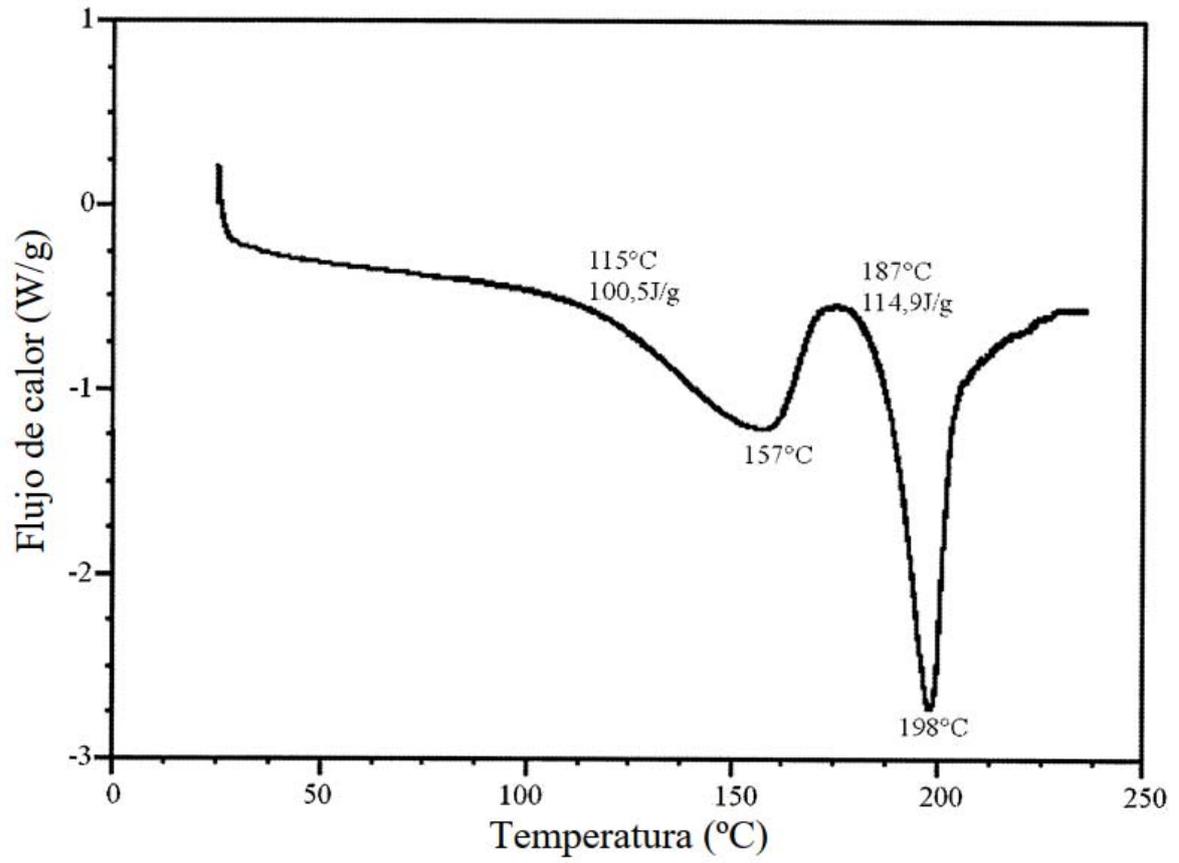


FIG. 31

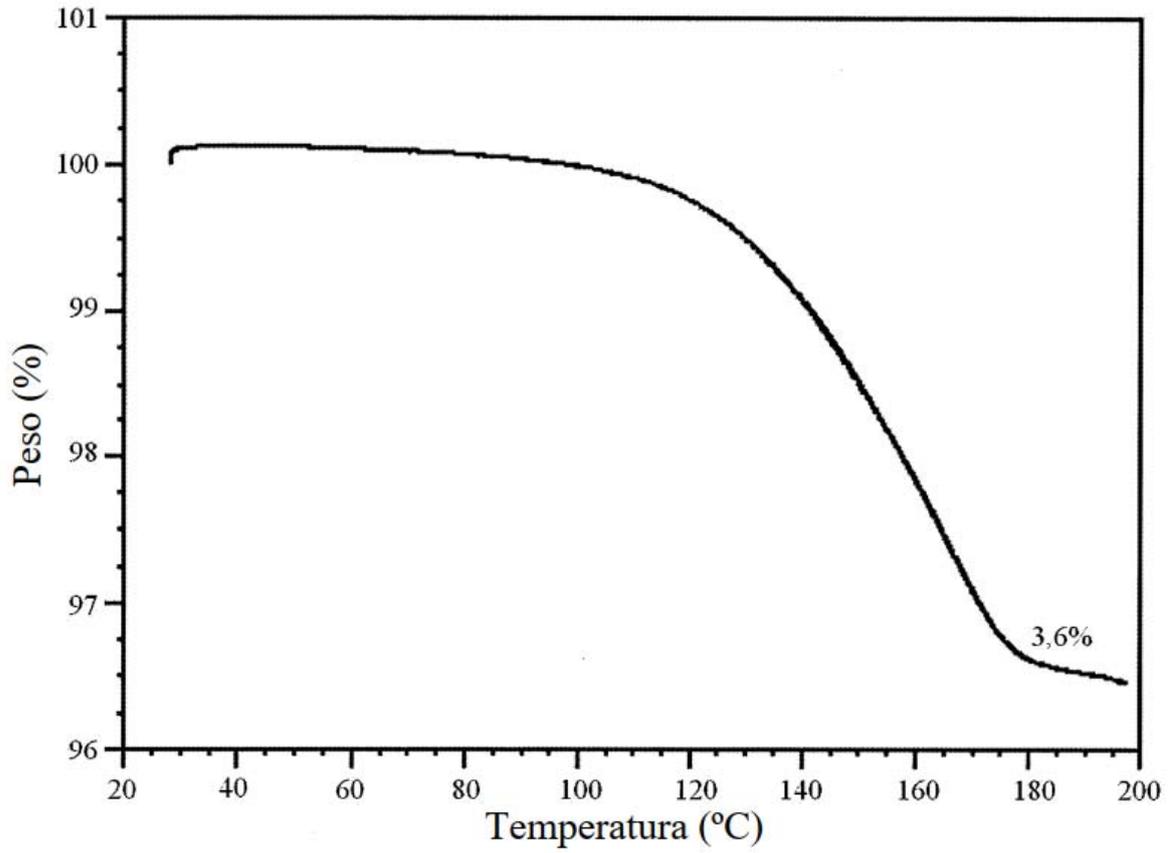


FIG. 32

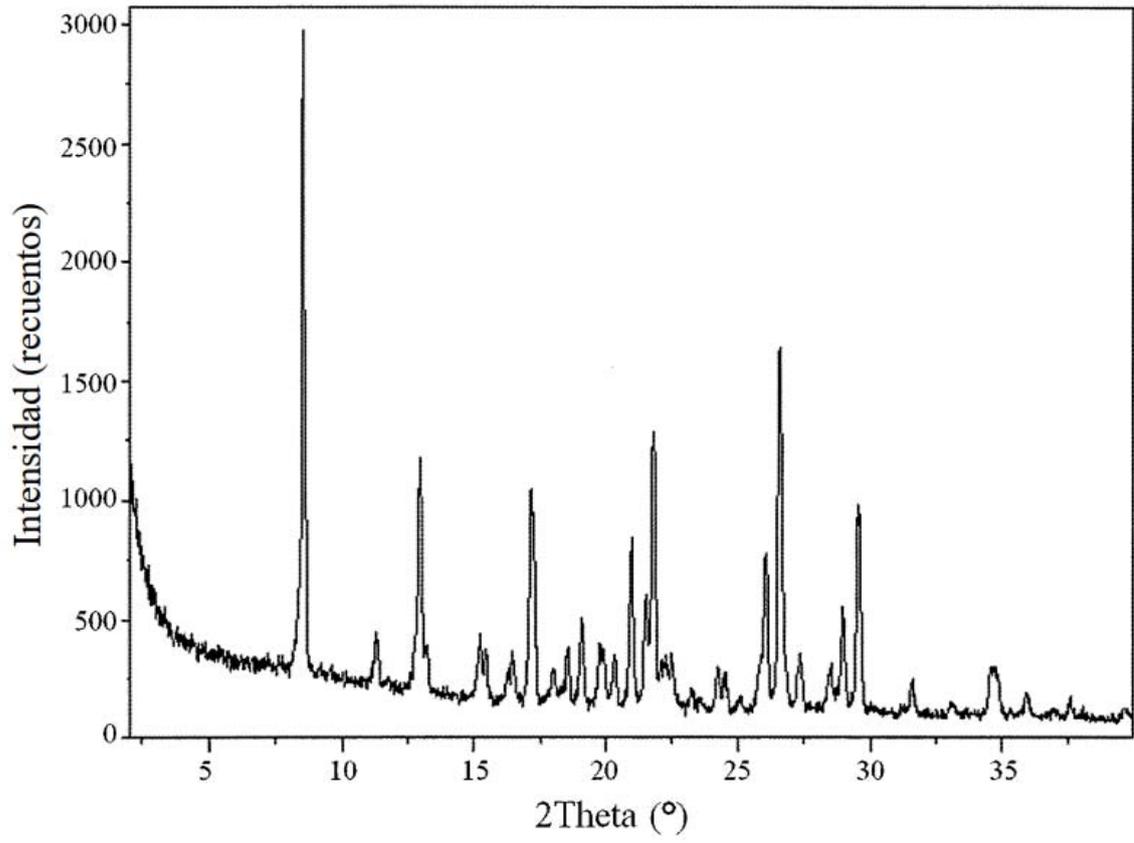


FIG. 33

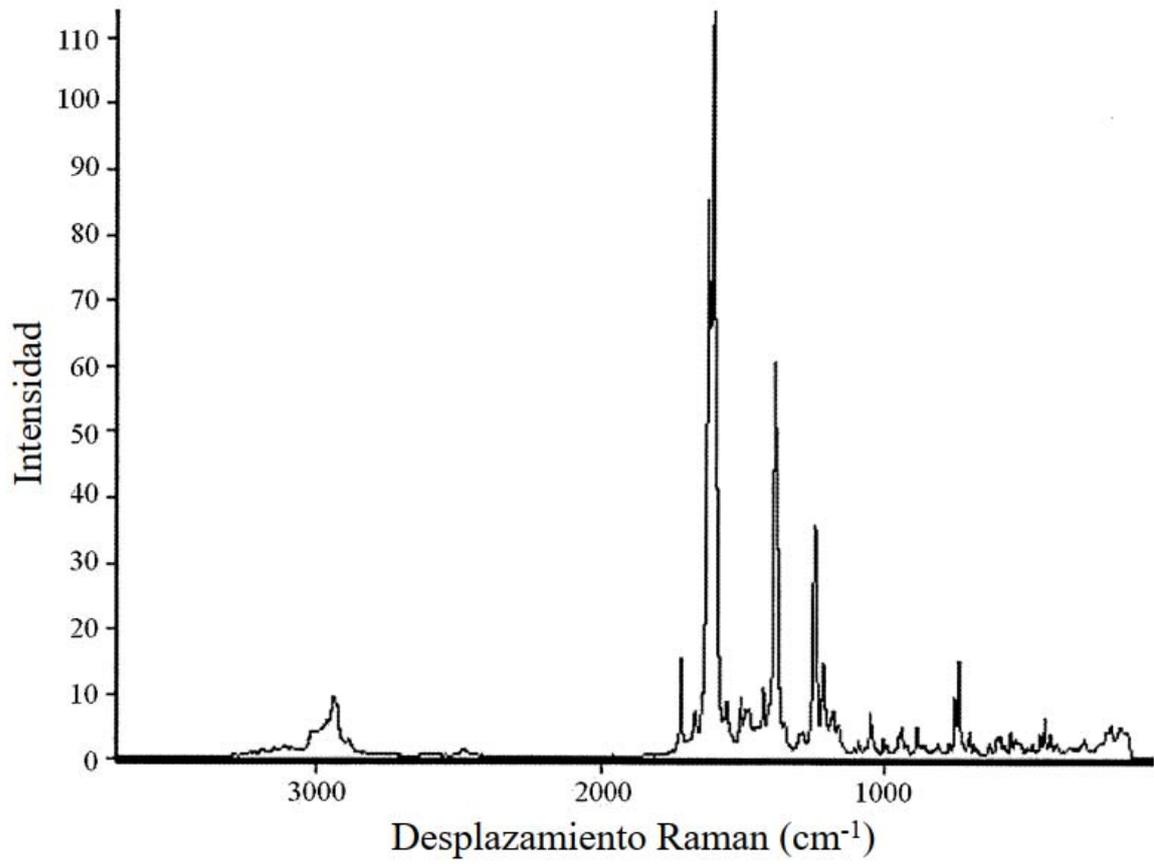


FIG. 34

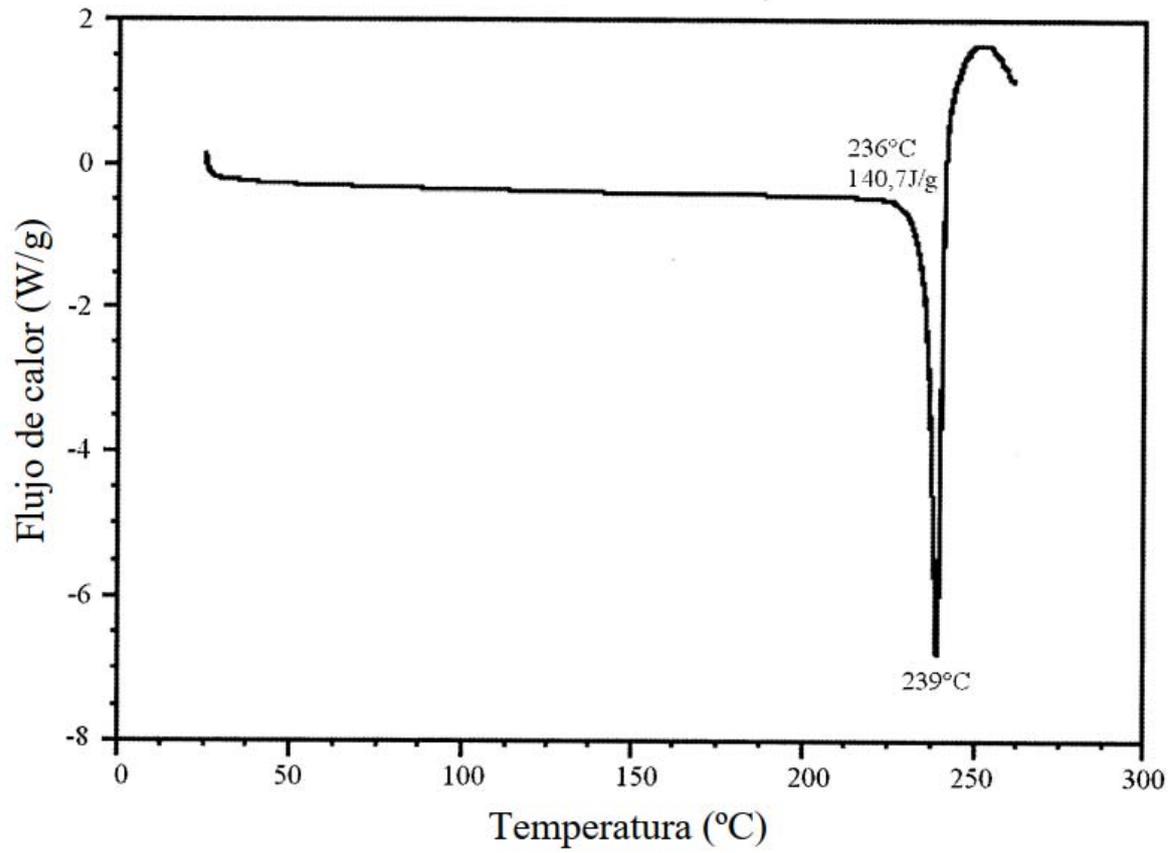


FIG. 35

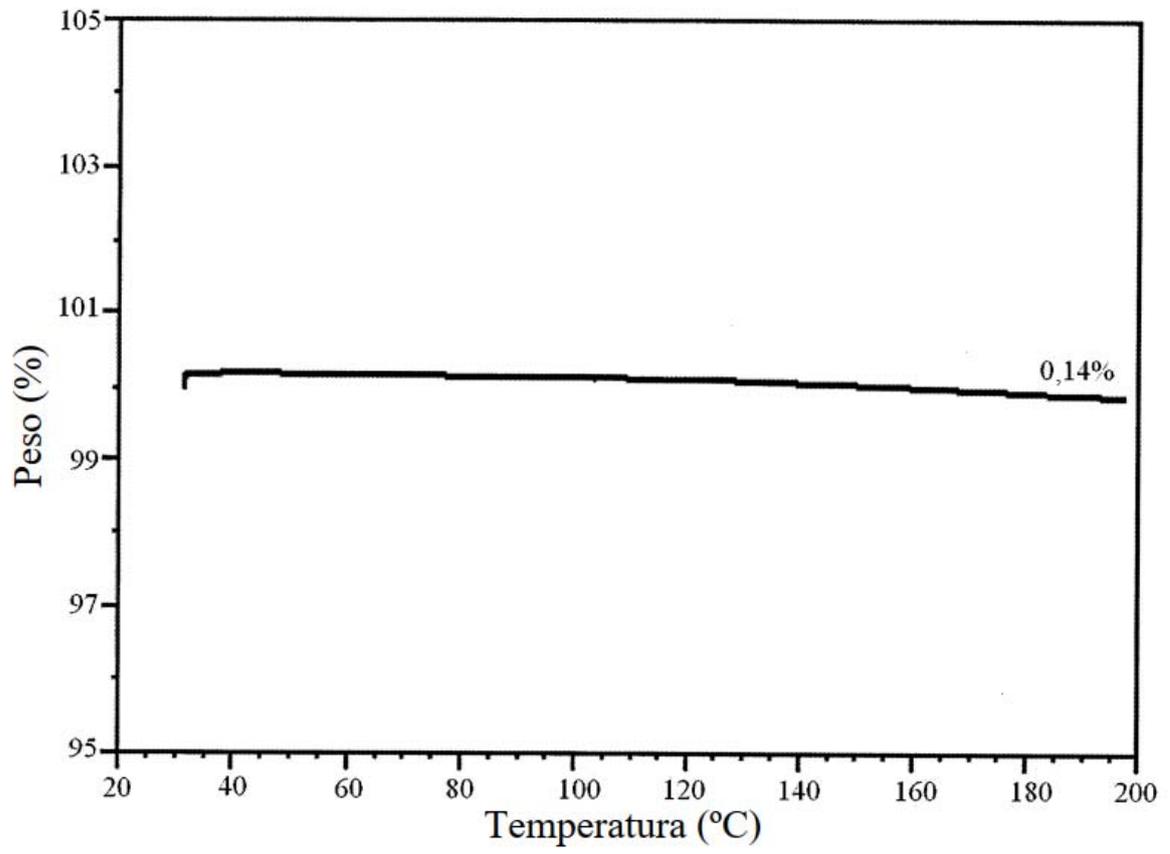


FIG. 36

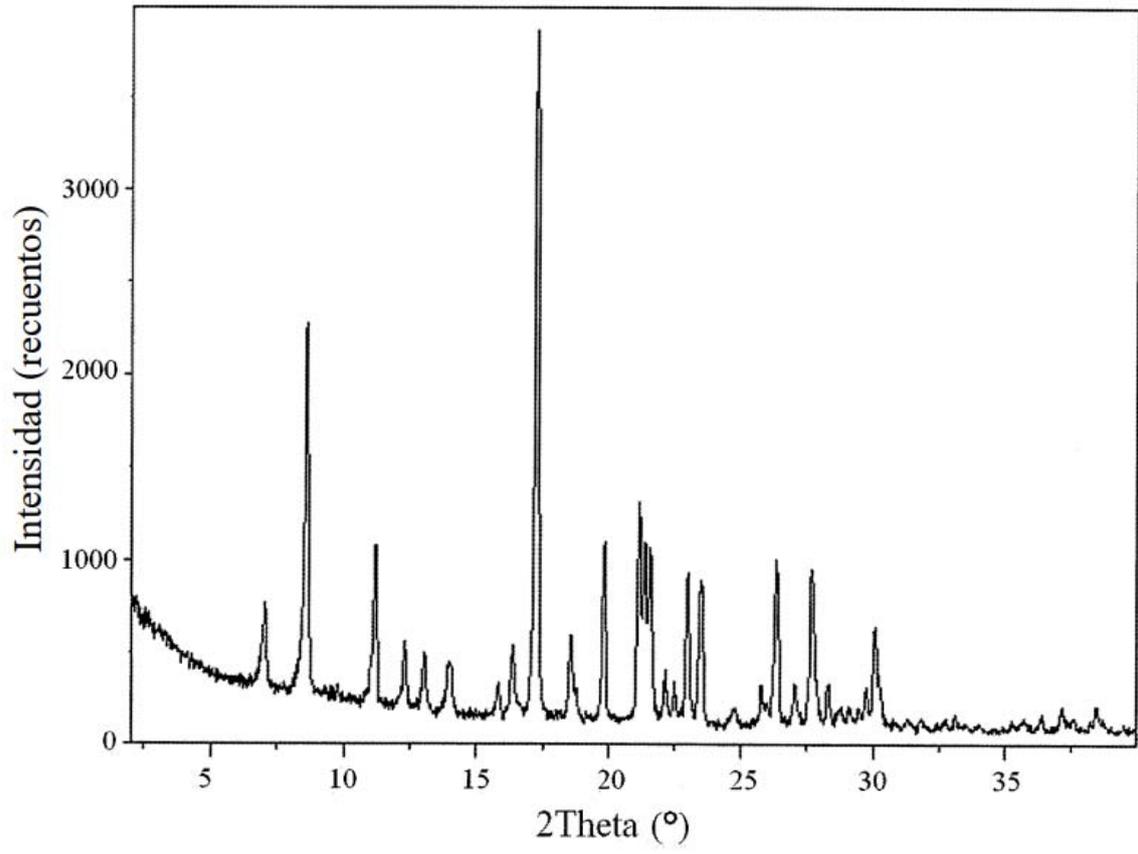


FIG. 37

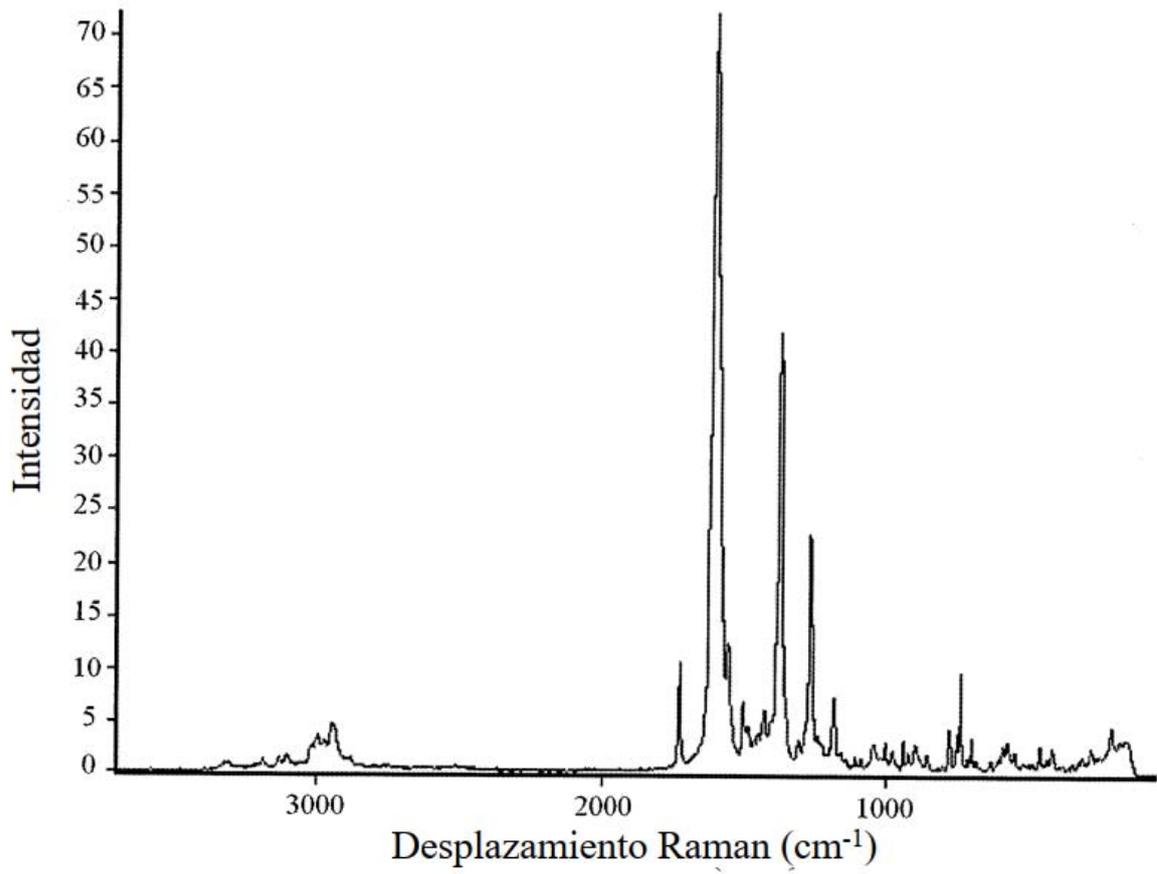


FIG. 38

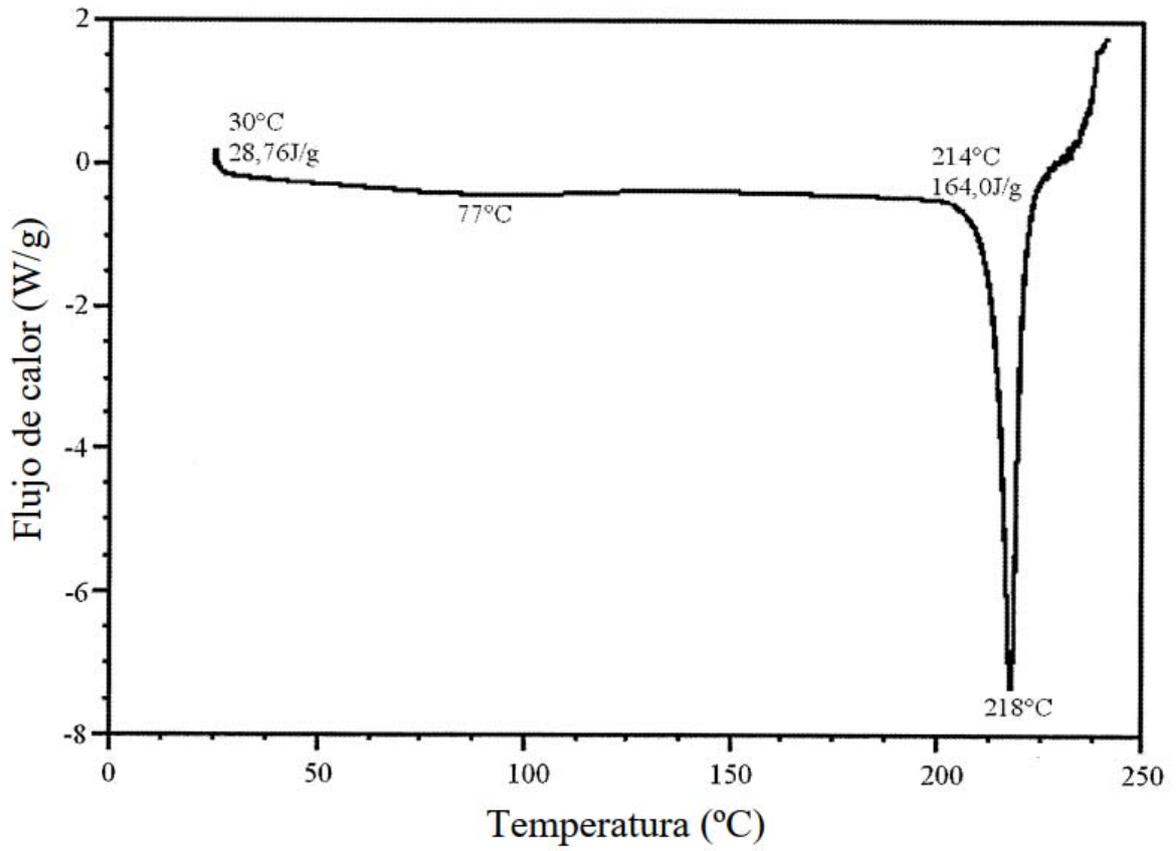


FIG. 39

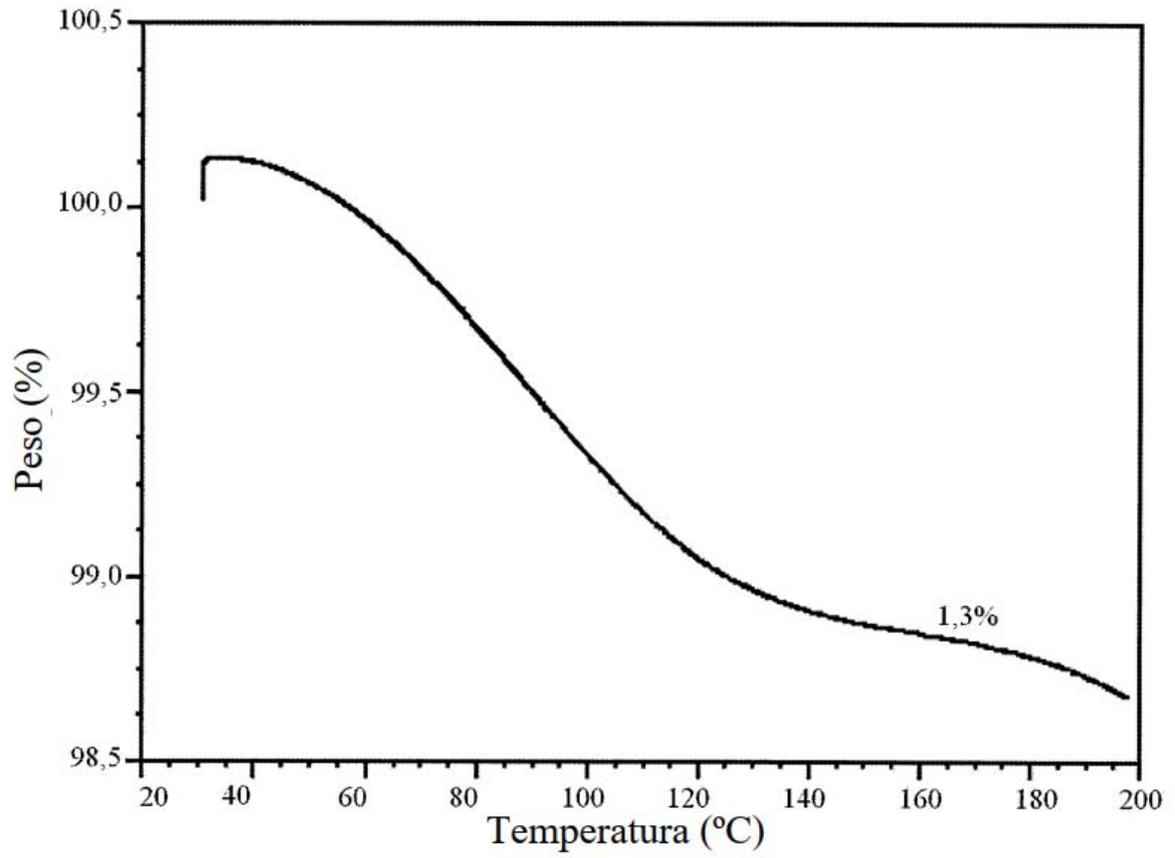


FIG. 40