

DERIVADOS DE QUINAZOLINA TIPO ÉTER BIARÍLICO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un inhibidor de
5 una tirosina cinasa de EGFR que tiene una mutación de inserción
del exón 20 y/o una tirosina cinasa de HER2 que tiene una
mutación de inserción del exón 20.

Antecedentes de la Invención

El receptor del factor de crecimiento epidérmico
10 (EGFR) es un receptor de tipo tirosina cinasa que lleva a cabo
la señalización mediante el reconocimiento de factores
implicados en la proliferación celular (referencia no de
patente 1). El EGFR está presente en la membrana celular y
cuando este receptor se activa, se produce la diferenciación y
15 proliferación celular. El EGFR se puede ver en muchas células
y la expresión excesiva y la mutación genética del EGFR
provocan cáncer, infiltración y metástasis. En varios cánceres,
incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer
de colon, el EGFR se amplifica o muta genéticamente en las
20 células cancerosas, y la proliferación de las células
cancerosas está activa. Además, se sabe que las células que
están genéticamente amplificadas o mutadas exhiben una mayor
metastaticidad que las células que no lo están. La inhibición
de la fosforilación de las tirosina cinasas de EGFR puede
25 bloquear la señalización necesaria para la proliferación de

células cancerosas, suprimiendo así la proliferación de células cancerosas. Para mutaciones en el gen EGFR, se sabe que mutaciones de activación, tal como una mutación en la que la leucina 858 de la proteína codificante es sustituida por arginina (L858R), una mutación de delección en el exón 19 (exón 19del), una mutación en la que la glicina 719 de la proteína codificante se sustituye por otro aminoácido (G719X), una mutación en la que la leucina 861 de la proteína codificante es sustituida por glutamina (L861Q) puede verse en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y similares (referencias no de patente 2 a 4). También se sabe que, en cánceres resistentes a los llamados inhibidores de la tirosina cinasa de EGFR de primera generación tales como gefitinib y erlotinib, se produce una mutación en la que la treonina 790 de la proteína codificante es sustituida por metionina (T790M) (referencia no de patente 5).

Mientras tanto, se sabe que se produce una mutación de inserción del exón 20 en el gen EGFR en el cáncer de pulmón o similares. Como resultado de la mutación, se encuentran mutaciones de inserción de 1 residuo de aminoácido en 4 residuos de aminoácido en la proteína EGFR, y mutaciones de inserción de 3 residuos de aminoácido, tales como V769_D770ins.ASV, D770_N771ins.SVD y H773_V774ins.NPH, se encuentran con frecuencia (referencias no de patente 6 a 8).

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

humano (HER2) es uno de los productos oncogénicos representativos tipo receptor de factor de crecimiento identificado como un oncogén asociado al receptor de factor de crecimiento de células epiteliales humanas tipo 2, y es una
5 proteína receptora transmembrana que tiene un dominio tirosina cinasa con un peso de 185 kDa (referencia no de patente 9).

HER2 (neu. ErbB-2) es uno de los miembros de la familia de EGFR, y se sabe que los residuos de tirosina intracelulares en HER2 se autofosforilan mediante la formación
10 de un homodímero o heterodímero con HER1 (EGFR. ErbB-1), HER3 (ErbB-3), o HER4 (ErbB-4), que son otros receptores de EGFR, para ser activados, por lo que HER2 juega un papel importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en células normales y células cancerosas. HER2 se sobreexpresa en
15 varias especies de cáncer, tal como el cáncer de mama, el cáncer de estómago, el cáncer de ovario y similares (referencias no de patente 10 a 15). Se sabe que una mutación de inserción del exón 20 en el gen HER2 se produce en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de ovario
20 y similares. La mutación da como resultado mutaciones de inserción de 1 residuo de aminoácido en 4 residuos de aminoácido y mutaciones de inserción de 4 residuos de aminoácido, tales como A775_G776 ins. YVMA. E770_A771 ins. AYVM, A771_Y772 ins. YVMA, Y772_A775dup, se encuentran con
25 mayor frecuencia (referencias no de patente 6, 7 y 16).

El poziotinib se conoce como un compuesto que tiene un esqueleto de quinazolina y se está desarrollando como un agente terapéutico para el cáncer (referencia de patente 1).

Referencias de la técnica anterior

- 5 Referencias de patente
- Referencia de patente 1: WO 2008150118
- Referencias no de patente
- Referencia no de patente 1: Das, M. *et al.*, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 74, 2790-2794 (1977).
- 10 Referencia no de patente 2: Kancha, R. *et al.*, Clin. Cancer Res. 15, 460-467 (2009).
- Referencia no de patente 3: Lee, C. K. *et al.*, J. Clin. Oncol. 33, 1958-1965 (2015).
- Referencia no de patente 4: Watanabe, S. *et al.*, J. Thorac. Oncol. 9, 189-194 (2014).
- 15 Referencia no de patente 5: Pao, W. *et al.*, PLoS Med. 2, e73 (2005).
- Referencia no de patente 6: Maria E. A. *et al.*, Clin Cancer Res; 18(18) September 15, 2012
- 20 Referencia no de patente 7: Oxnard G.R., J Thorac Oncol. 2013 Feb;8(2):179-184.
- Referencia no de patente 8: Yoshihisa K. *et al.*, Cancer Sci, Septiembre 2016, 107 (9), 1179-1186
- Referencia no de patente 9: Coussens L, *et al.*, Science. 1985; 230(4730): 1132-1139.
- 25

Referencia no de patente 10: Hardwick R, *et al.*, Eur. J Surg Oncol. 1997 (23):30-35.

Referencia no de patente 11: Korkaya H, *et al.*, Oncogene. 2008; 27(47): 6120-6130.

5 Referencia no de patente 12: Yano T, *et al.*, OncolRep. 2006;15(1):65-71.

Referencia no de patente 13: Slamon DJ, *et al.*, Science. 1987; 235: 177-182.

Referencia no de patente 14: Gravalos C, *et al.*, Ann
10 Oncol 19: 1523-1529, 2008.

Referencia no de patente 15: Fukushima S *et al.*, Mol Cell Biol 6: 955-958, 1986.

Referencia no de patente 16: Hyman D.M., *et al.*, Nature. 2018 Feb 8;554(7691): 189-194

15 **Breve Descripción de la Invención**

Objeto de la invención

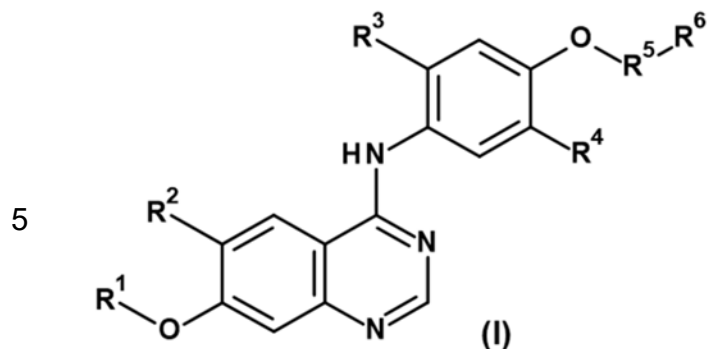
La presente invención proporciona un nuevo compuesto que tiene una acción inhibidora sobre una tirosina cinasa de EGFR que tiene una mutación de inserción en el exón 20 y/o una
20 tirosina cinasa de HER2 que tiene una mutación de inserción en el exón 20, o una sal farmacéuticamente aceptable.

Medios para lograr el objeto

La presente invención se refiere a los siguientes
(1) a (49).

25 (1) Un compuesto representado por la Fórmula (I) o

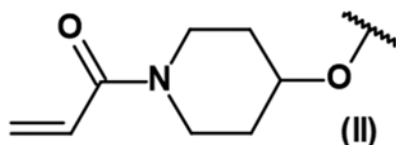
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R^1 representa un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente
 10 sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

R^2 representa la Fórmula (II) más adelante:



15 o $-NH-CO-CH=CH-CH_2-X$;

X representa un grupo amino que tiene opcionalmente
 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo
 A más adelante, un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente
 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo
 20 A más adelante, un grupo azetidínilo que tiene opcionalmente 1
 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo A
 más adelante, o un grupo morfolilo;

R^3 representa un átomo de halógeno;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de
 25 halógeno;

R⁵ representa un anillo de benceno, un anillo de tiazol o un anillo de pirazol que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C₁-C₃;

5 R⁶ representa un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, un grupo triazolilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, un
10 grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, un grupo pirimidilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, un grupo tiadiazolilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes
15 seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, -CO-N(Y) (Z) o -CH₂-CO-N(Y) (Z);

Y y Z representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo cicloalquilo
20 de C₃-C₆ sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o

Y, Z y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico saturado que contenga nitrógeno de 4 a 6 miembros,

25 Grupo A: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de

C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo tetrahydrofurilo, y

Grupo B: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ y un grupo alcoxi de C₁-C₃.

5 (2) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en donde R¹ es un grupo metilo.

 (3) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2), en donde R² es
10 un grupo representado por la Fórmula (II).

 (4) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), en donde R³ es un átomo de cloro o un átomo de flúor y R⁴ es un átomo de hidrógeno.

15 (5) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), en donde R⁵ es un anillo de benceno o un anillo de pirazol.

 (6) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en
20 donde R⁶ es un grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de flúor y un grupo metilo, o -CO-NH-Y; y

25 Y es un grupo terc-butilo opcionalmente sustituido

con 1 a 3 átomos de flúor.

(7) Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5 N-terc-butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida,

3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida,

10 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona,

15 1-{4-[(4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona,

1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; y

20 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(8) N-terc-Butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida, o una sal

25

farmacéuticamente aceptable de la misma.

(9) Metansulfonato de N-terc-butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida.

5 (10) 3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 (11) 1,5-Naftalendisulfonato de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

(12) 1-{4-[(4-{2-Cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15

(13) Metansulfonato de 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona.

20 (14) 1-{4-[(4-{2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(15) 1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-

25

metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, o
una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(16) Bencensulfonato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

(17) Tartrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

(18) Citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

(19) 1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(20) Clorhidrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

(21) 1,5-Naftalendisulfonato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

(22) Citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

(23) Un cristal de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-

(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 5.78 ± 0.2 , 15.48 ± 0.2 ,
 5 16.38 ± 0.2 , 17.24 ± 0.2 , 19.28 ± 0.2 , 19.90 ± 0.2 , 20.42 ± 0.2 ,
 20.82 ± 0.2 , 22.04 ± 0.2 y 24.50 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

(24) Un cristal de 1,5-naftalendisulfonato de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 5.74 ± 0.2 , 10.32 ± 0.2 , 11.58 ± 0.2 , 14.62 ± 0.2 , 14.94 ± 0.2 ,
 10 18.72 ± 0.2 , 19.60 ± 0.2 , 20.84 ± 0.2 , 22.96 ± 0.2 y 26.42 ± 0.2 en
 15 difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

(25) Un cristal de 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxil]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 4.26 ± 0.2 , 8.66 ± 0.2 , 13.64 ± 0.2 , 14.34 ± 0.2 , 14.98 ± 0.2 ,
 20 17.60 ± 0.2 , 19.08 ± 0.2 , 22.10 ± 0.2 , 23.02 ± 0.2 y 25.88 ± 0.2 en
 difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

(26) Un cristal de metansulfonato de 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxil]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona, que
 25

tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 3.56 $\pm$ 0.2, 7.24 $\pm$ 0.2, 15.02 $\pm$ 0.2, 16.84 $\pm$ 0.2, 17.68 $\pm$ 0.2, 20.26 $\pm$ 0.2, 21.88 $\pm$ 0.2, 22.92 $\pm$ 0.2, 25.76 $\pm$ 0.2 y 27.08 $\pm$ 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

(27) Un cristal de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 8.08 $\pm$ 0.2, 10.32 $\pm$ 0.2, 12.90 $\pm$ 0.2, 13.48 $\pm$ 0.2, 13.82 $\pm$ 0.2, 15.44 $\pm$ 0.2, 19.76 $\pm$ 0.2, 23.60 $\pm$ 0.2, 24.24 $\pm$ 0.2 y 25.90 $\pm$ 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

(28) Un cristal de bencensulfonato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 6.22 $\pm$ 0.2, 12.16 $\pm$ 0.2, 13.60 $\pm$ 0.2, 16.26 $\pm$ 0.2, 18.50 $\pm$ 0.2, 19.58 $\pm$ 0.2, 20.58 $\pm$ 0.2, 21.06 $\pm$ 0.2, 23.30 $\pm$ 0.2 y 25.76 $\pm$ 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

(29) Un cristal de tartrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que tiene al menos cinco picos en ángulos

de difracción (2θ) seleccionados de 3.58 ± 0.2 , 14.50 ± 0.2 , 16.50 ± 0.2 , 24.28 ± 0.2 , 24.70 ± 0.2 , 24.98 ± 0.2 , 25.76 ± 0.2 , 26.12 ± 0.2 , 26.60 ± 0.2 y 27.40 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

5 (30) Un cristal de citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 7.36 ± 0.2 , 8.74 ± 0.2 ,
10 13.62 ± 0.2 , 15.32 ± 0.2 , 16.32 ± 0.2 , 17.56 ± 0.2 , 19.02 ± 0.2 , 19.44 ± 0.2 , 21.28 ± 0.2 y 25.02 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

(31) Un cristal de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-
15 metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 8.14 ± 0.2 , 10.56 ± 0.2 , 13.10 ± 0.2 , 15.16 ± 0.2 , 15.50 ± 0.2 , 15.92 ± 0.2 , 19.30 ± 0.2 , 20.18 ± 0.2 , 23.92 ± 0.2 y 25.54 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de
20 $\text{CuK}\alpha$.

(32) Un cristal de clorhidrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-
metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ)
25 seleccionados de 5.28 ± 0.2 , 5.98 ± 0.2 , 7.70 ± 0.2 , 8.28 ± 0.2 ,

10.64±0.2, 12.60±0.2, 13.48±0.2, 16.68±0.2, 17.66±0.2 y 20.80±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

(33) Un cristal de 1,5-naftalendisulfonato de 1-(4-
 5 { [4-(2-fluoro-4-{ [1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 8.50±0.2, 13.98± 0.2, 15.56±0.2, 16.94±0.2, 18.28±0.2, 19.52±0.2, 20.04±0.2,
 10 25.16±0.2, 25.44±0.2 y 26.10±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

(34) Un cristal de citrato de 1-(4-{ [4-(2-fluoro-4-{ [1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, que
 15 tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 5.34±0.2, 7.32±0.2, 7.86± 0.2, 8.68±0.2, 13.56±0.2, 16.26±0.2, 17.50±0.2, 19.36±0.2, 21.22±0.2 y 24.90±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

(35) Un cristal de metansulfonato de N-terc-butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{ [1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida, que tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 6.72±0.2, 8.38±0.2,
 20 11.10±0.2, 13.62±0.2, 16.28± 0.2, 17.92±0.2, 19.02±0.2,
 25

21.66±0.2, 22.40±0.2 y 25.64±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

(36) Una composición farmacéutica, que comprende como ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (22), o un cristal de acuerdo con cualquiera de (23) a (35).

(37) Un inhibidor de una tirosina cinasa de EGFR que tiene una mutación de inserción en el exón 20 y/o una tirosina cinasa de HER2 que tiene una mutación de inserción en el exón 20, que comprende como ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (22), o un cristal de acuerdo con cualquiera de (23) a (35).

(38) Un agente antitumoral, que comprende como ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (22), o un cristal de acuerdo con cualquiera de (23) a (35).

(39) El agente antitumoral de acuerdo con (38), en donde el tumor es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga o cáncer de ovario.

(40) El agente antitumoral de acuerdo con (38) o (39), en donde el tumor es un tumor que tiene una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de EGFR y/o una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de HER2.

(41) Un método para tratar un tumor, que comprende administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (22), o un cristal de acuerdo con cualquiera de (23) a (35).

5 (42) El método de acuerdo con (41), en donde el tumor es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga o cáncer de ovario.

 (43) El método de acuerdo con (41) o (42), en donde el tumor es un tumor que tiene una mutación de inserción en el
10 exón 20 de una tirosina cinasa de EGFR y/o una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de HER2.

 (44) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (22), o un cristal de acuerdo con cualquiera de (23) a (35), para el
15 tratamiento de un tumor.

 (45) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de acuerdo con (44), en donde el tumor es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga o cáncer de ovario.

20 (46) El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de acuerdo con (44) o (45), en donde el tumor es un tumor que tiene una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de EGFR y/o una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de
25 HER2.

(47) Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (1) a (22), o un cristal de acuerdo con cualquiera de (23) a (35), en la manufactura de una composición farmacéutica para usarse en el
5 tratamiento de un tumor.

(48) Uso de acuerdo con (47), en donde el tumor es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga o cáncer de ovario.

(49) Uso de acuerdo con (47) o (48), en donde el
10 tumor es un tumor que tiene una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de EGFR y/o una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de HER2.

Efectos de la invención

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
15 de la presente invención tiene una actividad inhibidora sobre una tirosina cinasa de EGFR que tiene una mutación de inserción del exón 20 y/o una tirosina cinasa de HER2 que tiene una mutación de inserción del exón 20, y suprime la proliferación celular. Por lo tanto, el compuesto o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo de la presente invención es útil como agente antitumoral, en particular como agente terapéutico para un tumor como cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga y/o cáncer de ovario, y entre esos tumores, es eficaz como agente terapéutico para un tumor que puede tratarse
25 inhibiendo una tirosina cinasa de EGFR que tiene una mutación

de inserción del exón 20 y/o una tirosina cinasa de HER2 que tiene una mutación de inserción del exón 20.

Breve Descripción de las Figuras

La figura 1 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-EGFR ins. ASV para el compuesto del Ejemplo 5.

La figura 2 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-EGFR ins. ASV para el compuesto del Ejemplo 13.

La figura 3 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-EGFR ins. ASV para el compuesto del Ejemplo 27.

La figura 4 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-EGFR ins. ASV para el compuesto del Ejemplo 28.

La figura 5 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-EGFR ins. ASV para el compuesto del Ejemplo 33.

La figura 6 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-EGFR ins. ASV para el compuesto del Ejemplo 40.

La figura 7 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-EGFR ins. ASV para el compuesto del Ejemplo 49.

La figura 8 es un diagrama que muestra los resultados

de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-EGFR ins. ASV para el compuesto del Ejemplo 55.

La figura 9 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-HER2 ins. YVMA para el compuesto del Ejemplo 4.

La figura 10 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-HER2 ins. YVMA para el compuesto del Ejemplo 5.

La figura 11 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-HER2 ins. YVMA para el compuesto del Ejemplo 27.

La figura 12 es un diagrama que muestra los resultados de pruebas de supresión de proliferación con células Ba/F3-HER2 ins. YVMA para el compuesto del Ejemplo 28.

La figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 64. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

La figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 65. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

La figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos

X en polvo del cristal del Ejemplo 66. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

5 La figura 16 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 67. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

10 La figura 17 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 68. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

15 La figura 18 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 69. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

20 La figura 19 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 70. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

25 La figura 20 muestra un patrón de difracción de rayos

X en polvo del cristal del Ejemplo 71. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

5 La figura 21 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 72. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

10 La figura 22 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 73. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

15 La figura 23 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 74. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

20 La figura 24 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal del Ejemplo 75. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

25 La figura 25 muestra un patrón de difracción de rayos

X en polvo del cristal del Ejemplo 76. El eje vertical de la figura muestra la intensidad de difracción como la intensidad relativa del rayo, y el eje horizontal muestra el valor del ángulo de difracción 2θ .

5 **Descripción Detallada de la Invención**

En la presente invención, un "átomo de halógeno" es, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C_1-C_3 "
10 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C_1-C_6 "
es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de
15 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un
20 grupo hexilo, un grupo isohexilo, y un grupo 4-metilpentilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxi de C_1-C_3 "
es un grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_3 como se describió anteriormente y un grupo oxi, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo
25 propoxi y un grupo isopropoxi.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo de C₃-C₆" es, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

En la presente invención, un "grupo alquilo de C₁-C₃
5 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno" es un grupo en el que un grupo alquilo de C₁-C₃ como el descrito anteriormente está sustituido con un átomo de halógeno, y ejemplos del mismo incluyen sustituyentes tales como un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo
10 trifluorometilo.

En la presente invención, un "anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros" es un anillo saturado que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y ejemplos del mismo incluyen un anillo de azetidina, un anillo
15 de pirrolidina y un anillo de piperidina.

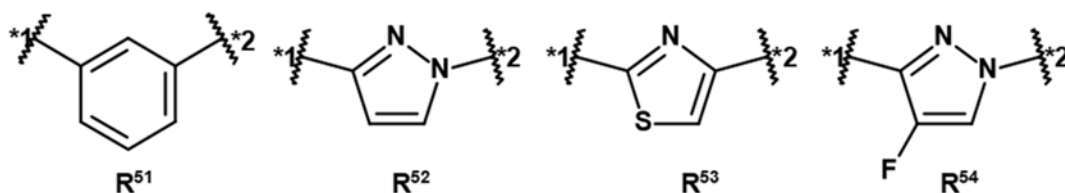
A continuación, se describen los sustituyentes adecuados en la Fórmula (I).

En una combinación adecuada de R¹, R², R³ y R⁴, R¹ es un grupo metilo, R² es la Fórmula (II) como se describió
20 anteriormente, R³ es un átomo de flúor y R⁴ es un átomo de hidrógeno.

En una combinación adecuada de R⁵ y R⁶, R⁵ es un anillo de benceno o un anillo de pirazol; R⁶ es un grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, un grupo piridilo
25 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en un átomo de flúor y un grupo metilo, o -CO-NH-Y; e Y es un grupo terc-butilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.

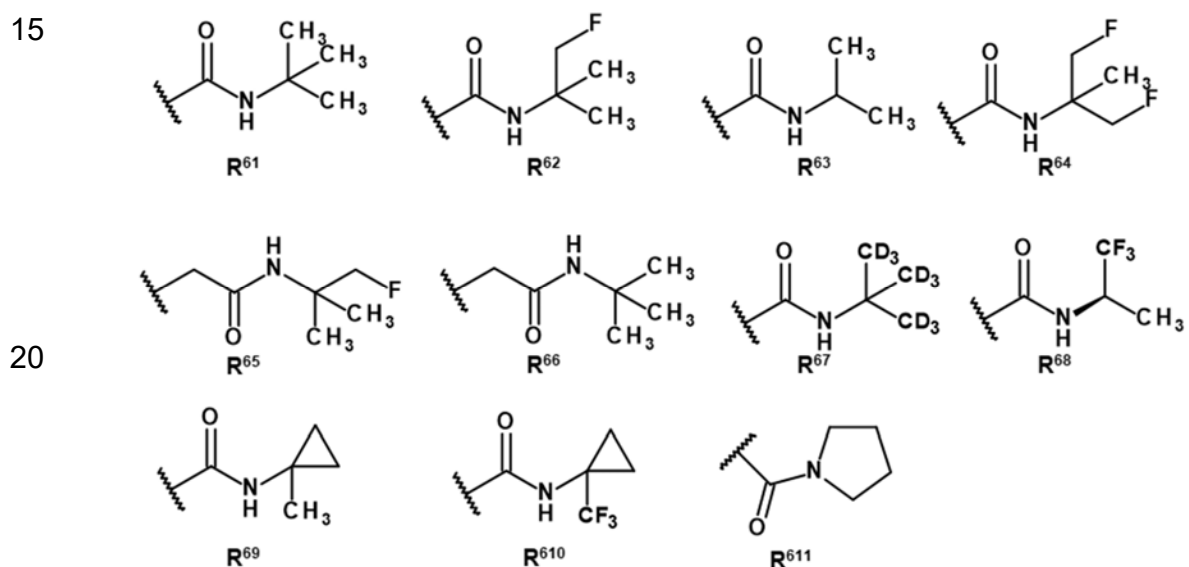
En otra modalidad, un R^5 preferido es cualquiera de los siguientes R^{51} a R^{54} a continuación:

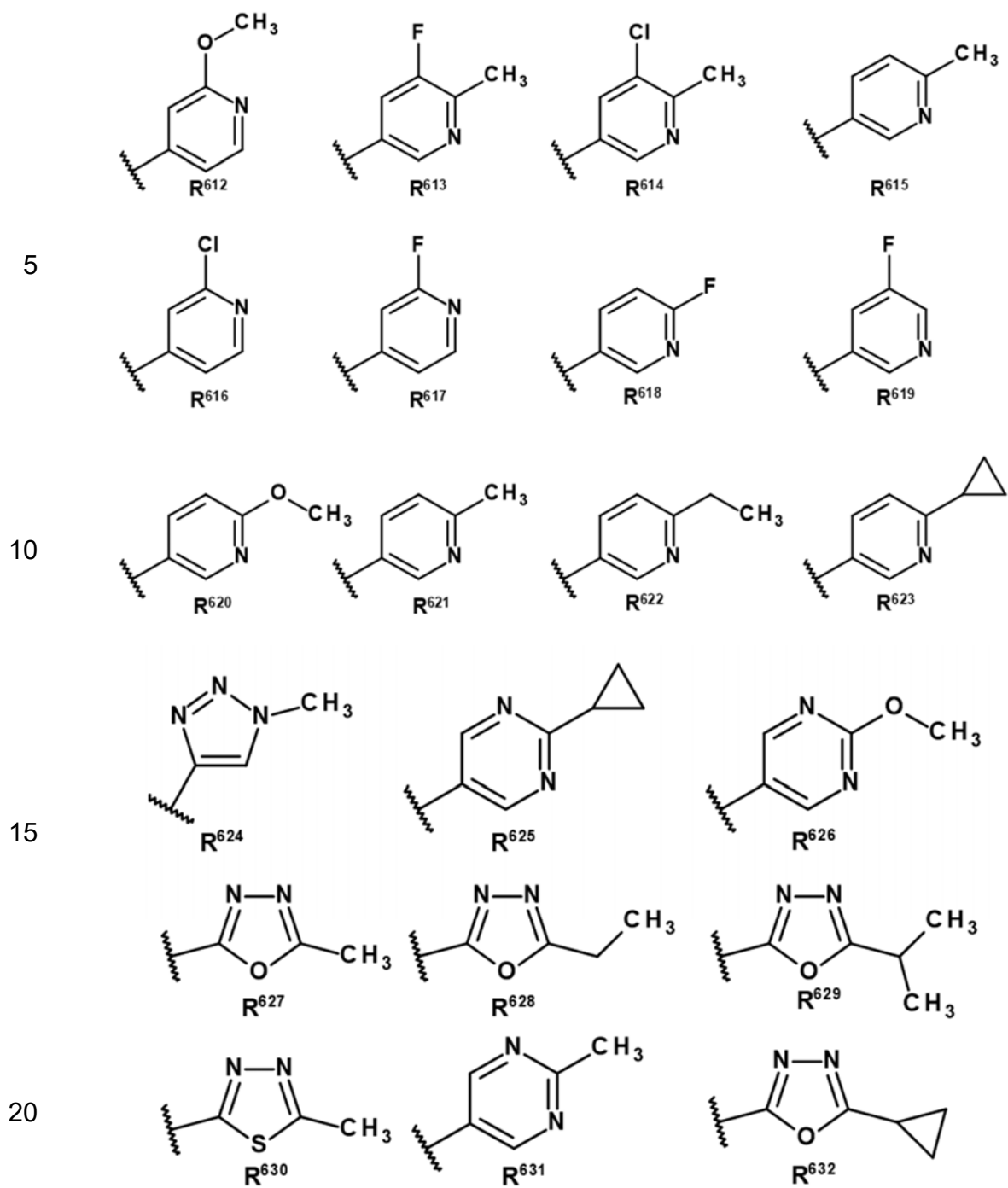


*1 está unido a un átomo de oxígeno y *2 está unido a R^6 .

En otra modalidad, un R^5 más preferido es R^{52} como se describió anteriormente.

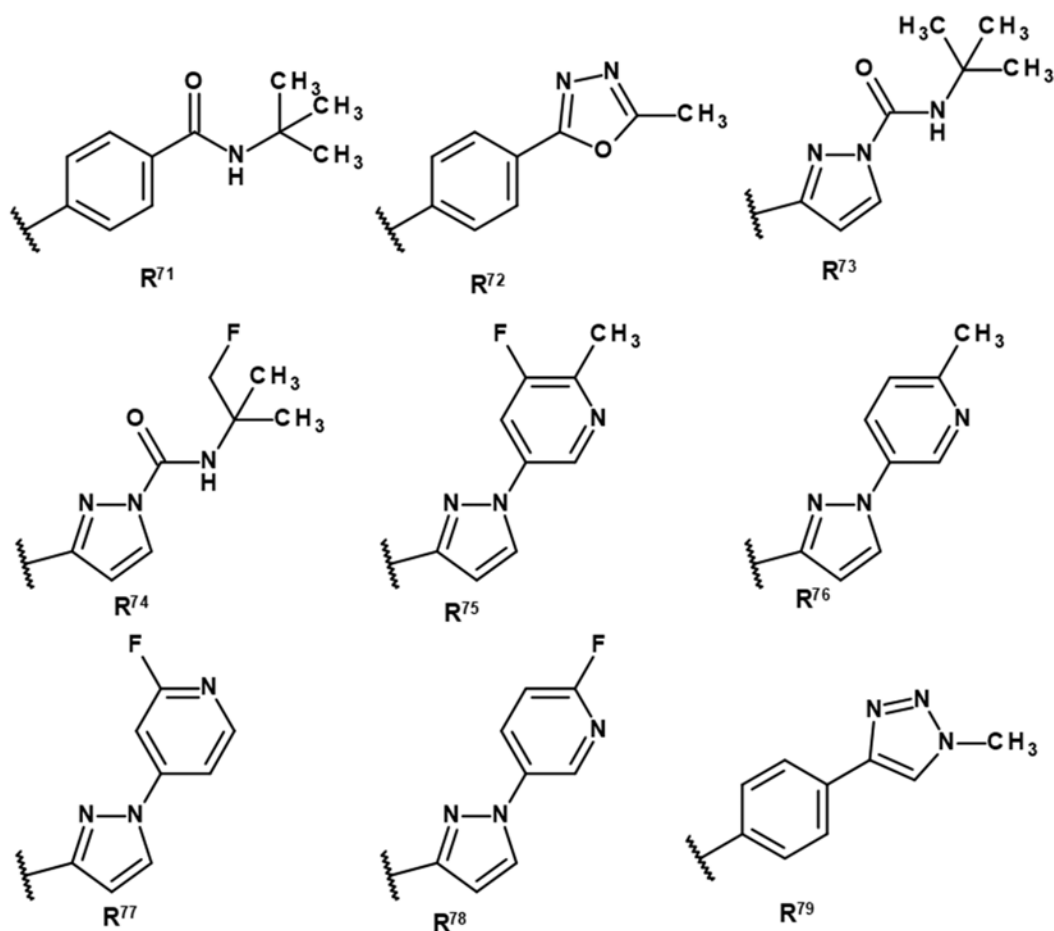
En otra modalidad, un R^6 preferido es cualquiera de R^{61} a R^{632} a continuación:





En otra modalidad, un R^6 más preferido es R^{613} como se describió anteriormente.

En otra modalidad, una combinación preferida de R^5 y R^6 es cualquiera de R^{71} a R^{79} a continuación:



En otra modalidad, una combinación más preferida de R^5 y R^6 es R^{75} como se describió anteriormente.

En otra modalidad, en una combinación adecuada de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , R^1 es un grupo metilo, R^2 es un grupo representado por la Fórmula (II) como se describió anteriormente, R^3 es un átomo de flúor, R^4 es un átomo de hidrógeno, R^5 es un anillo de benceno y R^6 es un grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, o -CO-NH-C(CH₃)₃.

En otra modalidad, en una combinación adecuada de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , R^1 es un grupo metilo, R^2 es un grupo

representado por la Fórmula (II) como se describió anteriormente, R^3 es un átomo de flúor, R^4 es un átomo de hidrógeno, R^5 es un anillo de pirazol, R^6 es un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
5 independientemente del grupo que consiste en un átomo de flúor y un grupo metilo, o $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Y}$; e Y es un grupo terc-butilo opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.

El compuesto representado por la Fórmula (I) de la presente invención puede formar una sal farmacéuticamente
10 aceptable, si se desea. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que no es significativamente tóxica y puede usarse como medicamento. El compuesto representado por la Fórmula (I) de la presente invención puede formar una sal al hacerlo reaccionar con un ácido cuando el
15 compuesto tiene un grupo básico.

Cuando el compuesto representado por la Fórmula (I) de la presente invención tiene un grupo básico, el compuesto puede formar una sal de adición de ácido al combinarse en cualquier proporción con, por ejemplo, un ácido seleccionado
20 del grupo que consiste en un ácido hidrohálico tal como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico; un ácido inorgánico tal como ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; un ácido alquilsulfónico de $\text{C}_1\text{-C}_6$ tal como ácido metansulfónico, ácido
25 trifluorometansulfónico o ácido etansulfónico; un ácido

arilsulfónico tal como ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico; un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido adípico
5 o ácido maleico; y un aminoácido tal como glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico o ácido aspártico. Por ejemplo, un clorhidrato incluye sales que se pueden formar, tales como monoclорhidrato, diclorhidrato y triclorhidrato; un fumarato incluye sales que pueden formarse, tales como
10 monofumarato y medio fumarato; y un citrato incluye sales que pueden formarse, tales como monocitrato, citrato de dos tercios y citrato de un tercio.

Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la Fórmula (I) de la presente invención
15 incluye (i) una sal formada a partir de un compuesto representado por la Fórmula (I) en el que el grupo básico ha sido protonado y un ácido en el que el protón se ha disociado, y (ii) un aducto formado a partir de un compuesto representado por la Fórmula (I) en el que el grupo básico no se ha protonado
20 y un ácido en el que el protón no se ha disociado. Una "sal farmacéuticamente aceptable" de la presente invención puede significar cada uno de (i) o (ii) anteriores.

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente
25 invención puede absorber una molécula de agua dejándolo en el

aire o por recristalización para formar un hidrato. Tal hidrato también se incluye en el compuesto o sal de la presente invención.

5 El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede absorber un cierto tipo de solvente dejándolo en el solvente o recristalizando en el solvente para formar un solvato. Tal solvato también se incluye en el compuesto o sal de la presente invención.

10 Además, un compuesto que se convierte en un compuesto representado por la Fórmula (I), que es un ingrediente activo de una composición farmacéutica de la presente invención, por reacción con una enzima o ácido gástrico o similar en condiciones fisiológicas *in vivo*, en otros palabras un
15 compuesto que sufre oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similar para cambiar a un compuesto representado por la Fórmula (I), o un compuesto que experimenta hidrólisis o similar por ácido gástrico o similar para cambiar a un compuesto representado por la Fórmula (I), se incluye en la
20 presente invención como un "compuesto de profármaco farmacéuticamente aceptable".

Cuando el compuesto representado por la fórmula (I) tiene un grupo amino, los ejemplos del profármaco como se describe anteriormente incluyen un compuesto en el que el grupo
25 amino está acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, un

compuesto en donde el grupo amino está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidil metilado, pivaloiloximetilado o terc-butilado).

5 Cuando el compuesto representado por la Fórmula (I) tiene un grupo hidroxilo, los ejemplos del profármaco incluyen un compuesto en el que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo, un compuesto en el que el grupo hidroxilo está acetilado, palmitoilado, propanoilado, 10 pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado). Cuando el compuesto representado por la Fórmula (I) tiene un grupo carboxilo, los ejemplos del profármaco incluyen un compuesto en el que el grupo carboxilo está esterificado o amidado (por ejemplo, un 15 compuesto en el que el grupo carboxilo está esterificado con etilo, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con etoxicarboniloxyetilo o metilamidado).

20 El profármaco de la presente invención se puede producir a partir del Compuesto representado por la Fórmula (I) mediante un método conocido. El profármaco en la presente invención también incluye un compuesto que cambia al compuesto representado por la Fórmula (I) en condiciones fisiológicas, 25 como se describe en "Iyakuhin no kaihatsu (Desarrollo de

fármacos)", volumen 7 Molecular Design, pp. 163-198, 1990, publicado por Hirokawa-Shoten Ltd.

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente
5 invención abarca todos sus estereoisómeros.

En el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, estos isómeros y mezclas de estos isómeros están todos representados por una fórmula única, es decir, la Fórmula
10 (I). Por lo tanto, la presente invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en cualquier proporción.

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención también puede contener un isótopo atómico en una
15 proporción no natural en uno o más de los átomos que constituyan el compuesto. Los ejemplos del isótopo atómico incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). Además, el compuesto puede marcarse radiactivamente con radioisótopos tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-
20 14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como un agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación como un reactivo de ensayo y un agente de diagnóstico como un agente de diagnóstico por formación de imágenes *in vivo*. Todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención,
25 sean radiactivas o no, están incluidas dentro del alcance de

la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es un cristal del compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En la presente invención, el término "cristal" se refiere a un sólido cuya estructura interna consiste en repeticiones regulares de átomos o moléculas constituyentes en tres dimensiones, y se distingue de un sólido amorfo o cuerpo no cristalino que no tiene tal estructura interna regular.

10 En la presente invención, un cristal comprende un cristal del compuesto representado por la Fórmula (I), un cristal de un hidrato del compuesto representado por la Fórmula (I), un cristal de un solvato del compuesto representado por la Fórmula (I), un cristal de una sal farmacéuticamente
15 aceptable del compuesto representado por la Fórmula (I), un cristal de un hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la Fórmula (I) y un cristal de un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la Fórmula (I).

20 El cristal de un hidrato de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9,
25 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 o 5.0, y la

cantidad de agua hidratada puede aumentarse o disminuirse de acuerdo con la humedad.

En la presente invención, confirmación de que el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en la forma de cristal se puede llevar a cabo mediante observación con un microscopio de polarización, mediante análisis de cristalografía de rayos X en polvo o mediante mediciones de difracción de rayos X monocristalinas. Además, el tipo de cristal se puede identificar comparando las características del cristal con datos basados en cada indicador que se haya medido de antemano. De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, el cristal de la presente invención es uno que puede confirmarse como un cristal usando tales medios de medición.

En la presente invención, no sólo se incluyen en la presente invención los cristales cuyos ángulos de difracción en la difracción de rayos X en polvo coinciden perfectamente, sino también los cristales cuyos ángulos de difracción coinciden dentro del intervalo de ± 0.2 . Esta es una práctica común porque existen variaciones inherentes en los valores máximos debido a diferencias en la instrumentación, las muestras y la preparación de las muestras. Dado que puede producirse un error en el ángulo de difracción (2θ) en la difracción de rayos X en polvo dentro del intervalo de ± 0.2 ,

es necesario comprender que el valor del ángulo de difracción anterior incluye un valor numérico dentro del intervalo de ± 0.2 .

Los cristales de la presente invención (en lo
5 sucesivo, a veces denominados "cristal del Ejemplo 64 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 65 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 66 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 67 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 68 de la presente invención", "cristal del Ejemplo
10 69 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 70 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 71 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 72 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 73 de la presente invención", "cristal del Ejemplo 74 de la presente invención", "cristal del Ejemplo
15 75 de la presente invención" y "cristal del Ejemplo 76 de la presente invención", respectivamente) se pueden suministrar de forma estable como un cristal de un fármaco usado en la producción de un medicamento, y tienen una excelente higroscopicidad o estabilidad. Las diferencias en estas formas
20 cristalinas se distinguen, en particular, por difracción de rayos X en polvo.

El cristal del Ejemplo 64 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 5.78 ± 0.2 , 15.48 ± 0.2 , 16.38 ± 0.2 , 17.24 ± 0.2 , 19.28 ± 0.2 , 19.90 ± 0.2 ,
25 20.42 ± 0.2 , 20.82 ± 0.2 , 22.04 ± 0.2 y 24.50 ± 0.2 en difracción de

rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

El cristal del Ejemplo 64 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 o 1.0. Preferiblemente, el
5 cristal del Ejemplo 64 está en forma de un hidrato 0.2.

El cristal del Ejemplo 65 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 4.26 ± 0.2 , 8.66 ± 0.2 , 13.64 ± 0.2 , 14.34 ± 0.2 , 14.98 ± 0.2 , 17.60 ± 0.2 , 19.08 ± 0.2 , 22.10 ± 0.2 , 23.02 ± 0.2 y 25.88 ± 0.2 en difracción de
10 rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

El cristal del Ejemplo 65 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato de 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 65 está en forma de un hidrato 1.0.

15 El cristal del Ejemplo 66 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 8.08 ± 0.2 , 10.32 ± 0.2 , 12.90 ± 0.2 , 13.48 ± 0.2 , 13.82 ± 0.2 , 15.44 ± 0.2 , 19.76 ± 0.2 , 23.60 ± 0.2 , 24.24 ± 0.2 y 25.90 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

20 El cristal del Ejemplo 66 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2.0. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 66 está en forma de un hidrato 1.5.

El cristal del Ejemplo 67 de la presente invención
25 tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 8.14 ± 0.2 ,

10.56±0.2, 13.10±0.2, 15.16±0.2, 15.50±0.2, 15.92±0.2, 19.30±0.2, 20.18±0.2, 23.92±0.2 y 25.54±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

El cristal del Ejemplo 67 de la presente invención
5 puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato de 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 67 está en forma de un hidrato 1.0.

El cristal del Ejemplo 68 de la presente invención
tiene picos en ángulos de difracción (2 θ) de 6.72±0.2,
10 8.38±0.2, 11.10±0.2, 13.62±0.2, 16.28±0.2, 17.92±0.2, 19.02±0.2, 21.66±0.2, 22.40±0.2 y 25.64±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

El cristal del Ejemplo 68 de la presente invención
puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 2.5, 2.6, 2.7,
15 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 o 3.5. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 68 está en forma de un hidrato 3.0.

El cristal del Ejemplo 68 de la presente invención
puede tomar la forma de, por ejemplo, mono-, di- o
trimetansulfonato. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 68
20 está en forma de monometansulfonato.

El cristal del Ejemplo 69 de la presente invención
tiene picos en ángulos de difracción (2 θ) de 5.74±0.2,
10.32±0.2, 11.58±0.2, 14.62±0.2, 14.94±0.2, 18.72±0.2,
19.60±0.2, 20.84±0.2, 22.96±0.2 y 26.42±0.2 en difracción de
25 rayos X en polvo con radiación de CuK α .

El cristal del Ejemplo 69 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 o 1.0. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 69 está en forma de un hidrato 0.2.

5 El cristal del Ejemplo 69 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un 1/2- o mono-1,5-naftalendisulfonato. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 69 está en forma de 1/2 1,5-naftalendisulfonato.

10 El cristal del Ejemplo 70 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 3.56 ± 0.2 , 7.24 ± 0.2 , 15.02 ± 0.2 , 16.84 ± 0.2 , 17.68 ± 0.2 , 20.26 ± 0.2 , 21.88 ± 0.2 , 22.92 ± 0.2 , 25.76 ± 0.2 y 27.08 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

15 El cristal del Ejemplo 70 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 70 está en forma de un hidrato 1.0.

20 El cristal del Ejemplo 70 del presente cristal puede tomar la forma de, por ejemplo, mono-, di- o trimetansulfonato. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 70 está en forma de un monometansulfonato.

25 El cristal del Ejemplo 71 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 6.22 ± 0.2 , 12.16 ± 0.2 , 13.60 ± 0.2 , 16.26 ± 0.2 , 18.50 ± 0.2 , 19.58 ± 0.2 , 20.58 ± 0.2 , 21.06 ± 0.2 , 23.30 ± 0.2 y 25.76 ± 0.2 en difracción de

rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

El cristal del Ejemplo 71 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2.0. Preferiblemente, el
5 cristal del Ejemplo 71 está en forma de un hidrato 1.4.

El cristal del Ejemplo 71 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, mono-, di-, tri- o tetrabencensulfonatos. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 71 está en forma de un monobencensulfonato.

10 El cristal del ejemplo 72 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 3.58 ± 0.2 , 14.50 ± 0.2 , 16.50 ± 0.2 , 24.28 ± 0.2 , 24.70 ± 0.2 , 24.98 ± 0.2 , 25.76 ± 0.2 , 26.12 ± 0.2 , 26.60 ± 0.2 y 27.40 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

15 El cristal del Ejemplo 72 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 o 4.5. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 72 está en forma de un hidrato 3.8.

20 El cristal del Ejemplo 72 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, $1/2$ -, mono-, $3/2$ - o di-tartratos. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 72 está en forma de un monotartrato.

El cristal del Ejemplo 73 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 7.36 ± 0.2 ,
25 8.74 ± 0.2 , 13.62 ± 0.2 , 15.32 ± 0.2 , 16.32 ± 0.2 , 17.56 ± 0.2 ,

19.02±0.2, 19.44±0.2, 21.28±0.2 y 25.02±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

El cristal del Ejemplo 73 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2.0. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 73 está en forma de un hidrato 1.2.

El cristal del Ejemplo 73 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, 1/2-, mono-, 3/2- o dicitrato. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 73 está en forma de un monocitrato.

El cristal del ejemplo 74 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2 θ) de 5.28±0.2, 5.98±0.2, 7.70±0.2, 8.28±0.2, 10.64±0.2, 12.60±0.2, 13.48±0.2, 16.68±0.2, 17.66±0.2 y 20.80±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

El cristal del Ejemplo 74 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 o 4.5. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 74 está en forma de un hidrato 4.0.

El cristal del Ejemplo 74 de la presente invención puede tomar la forma de, por ejemplo, mono-, di-, tri- o tetraclorhidrato. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 74 está en forma de un monoclorhidrato.

El cristal del Ejemplo 75 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2 θ) de 8.50±0.2,

13.98±0.2, 15.56±0.2, 16.94±0.2, 18.28±0.2, 19.52±0.2, 20.04±0.2, 25.16±0.2, 25.44±0.2 y 26.10±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

El cristal del Ejemplo 75 de la presente invención
5 puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 o 2.5. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 75 está en forma de un hidrato 2.0.

El cristal del Ejemplo 75 de la presente invención
puede tomar la forma de, por ejemplo, 1/2-, mono-, 3/2- o di-
10 1,5-naftalendisulfonato. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 75 está en forma de un 1/2 1,5-naftalendisulfonato.

El cristal del Ejemplo 76 de la presente invención
tiene picos en ángulos de difracción (2 θ) de 5.34±0.2, 7.32±0.2, 7.86±0.2, 8.68±0.2, 13.56±0.2, 16.26±0.2, 17.50±0.2,
15 19.36±0.2, 21.22±0.2 y 24.90±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

El cristal del Ejemplo 76 de la presente invención
puede tomar la forma de, por ejemplo, un hidrato 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 o 2.5. Preferiblemente, el
20 cristal del Ejemplo 76 está en forma de un hidrato 2.0.

El cristal del Ejemplo 76 de la presente invención
puede tomar la forma de, por ejemplo, 1/2-, mono-, 3/2- o
dicitrato. Preferiblemente, el cristal del Ejemplo 76 está en
forma de un monocitrato.

25 En la presente invención, el término "tumor" no se

limita a un tumor maligno e incluye todos los tipos de tumores tales como carcinoma, sarcoma y un tumor benigno. En particular, un tumor maligno a veces se denomina "cáncer".

5 Como se usa en este documento, "tratar" y términos derivados del mismo significan remisión, mejoría y/o un retraso en el empeoramiento de un síntoma clínico de cáncer en un paciente que desarrolla el cáncer.

10 El EGFR es un receptor tipo tirosina cinasa que lleva a cabo la señalización mediante el reconocimiento de factores implicados en la proliferación celular. El EGFR está presente en la membrana celular y cuando este receptor se activa, se produce la diferenciación y proliferación celular. El EGFR se puede ver en muchas células, y la expresión excesiva y la mutación genética del EGFR pueden provocar cáncer, infiltración
15 y metástasis. En varios cánceres, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de colon, el EGFR se sobreexpresa o muta genéticamente en las células cancerosas, y la proliferación de las células cancerosas está activa. Además, se sabe que las células sobreexpresadas o mutadas genéticamente
20 presentan una mayor metastaticidad que las células que no lo están. La inhibición de la fosforilación de las tirosina cinasas de EGFR puede bloquear la señalización necesaria para la proliferación de células cancerosas, suprimiendo así la proliferación de células cancerosas.

25 Para mutaciones en el gen EGFR, se sabe que

mutaciones de activación como mutaciones en las que la leucina 858 de la proteína codificante en la proteína EGFR es sustituida por arginina (L858R), mutaciones por delección en el exón 19 (exón 19del), mutaciones en las que la glicina 719 de la proteína codificante se sustituye por otro aminoácido (G719X), las mutaciones en las que la leucina 861 de la proteína codificante se sustituye por glutamina (L861Q), pueden verse en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y similares.

La mutación por inserción del exón 20 en un gen EGFR es una mutación que se produce por inserción de una base en una región del exón 20 del gen EGFR. Como resultado, se generan proteínas EGFR en las que se insertan 1 residuo de aminoácido a 4 residuos de aminoácido. Con frecuencia se encuentran mutaciones de inserción de 3 residuos de aminoácidos, y por ejemplo, V769_D770ins.ASV en la cual ASV se inserta entre valina 769 y ácido aspártico 770 de la proteína codificante, D770_N771ins.SVD en la cual SVD se inserta entre ácido aspártico 770 y ácido aspártico 771 y H773_V774ins.NPH en la que se inserta NPH entre la histidina 773 y la valina 774 de la proteína codificante y similares.

HER2 es uno de los productos de oncogén tipo receptor de factor de crecimiento representativos identificados como un oncogén asociado al receptor de factor de crecimiento de células epiteliales humanas tipo 2, y es una proteína receptora transmembrana que tiene un dominio de tirosina cinasa con un

peso molecular de 185 kDa. HER2 es uno de los miembros de la familia de EGFR que consiste en HER1 (EGFR. ErbB-1), HER2 (neu. ErbB-2), HER3 (ErbB-3) y HER4 (ErbB-4). Se sabe que los residuos de tirosina intracelulares en HER2 se autofosforilan mediante la formación de un homodímero o heterodímero con HER1, HER3 o HER4, que son otros EGFR que deben activarse, por lo que HER2 desempeña un papel importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en células normales y células tumorales.

La mutación de inserción del exón 20 en un gen HER2 es una mutación que se produce por inserción de una base en una región del exón 20 del gen HER2. Como resultado, se generan proteínas HER2 en las que se insertan 1 residuo de aminoácido a 4 residuos de aminoácido. Con frecuencia se encuentran mutaciones de inserción de 4 residuos de aminoácidos. Ejemplos de las mismas incluyen A775_G776 ins. YVMA en la cual YVMA se inserta entre alanina 775 y glicina 776; E770_A771 ins. AYVM en la cual AYVM se inserta entre ácido glutámico 770 y alanina 771; A771_Y772 ins. YVMA en la cual YVMA se inserta entre alanina 771 y tirosina 772; y Y772_A775dup en la cual se duplican los residuos de tirosina 772 a alanina 775.

El efecto inhibitor sobre una tirosina cinasa de EGFR y/o una tirosina cinasa de HER2 en la presente invención puede medirse mediante un método para medir la actividad inhibidora de cinasa normalmente usado por un experto en la técnica.

La actividad inhibidora de la proliferación celular del compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede examinarse usando un método de prueba de inhibición de proliferación celular usado normalmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, la actividad inhibidora de la proliferación celular se puede medir mediante el método del Ejemplo de prueba 1.

Además, la actividad antitumoral *in vivo* puede examinarse usando un método de prueba antitumoral usado normalmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, la actividad antitumoral se puede medir mediante el método del Ejemplo de prueba 2.

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede usarse para tratar un tumor. Por ejemplo, el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para tratar cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de ovario o similares. En particular, el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para tratar un tumor que tenga mutaciones de inserción del exón 20 en un gen EGFR y/o un gen HER2.

La presencia de una mutación en el gen EGFR y/o el gen HER2 puede confirmarse, por ejemplo, examinando la

secuencia de bases del ADN genómico.

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención se puede usar en combinación con otro agente antitumoral. Ejemplos de otro agente antitumoral incluyen un agente alquilante, un antimetabolito, un antibiótico antitumoral, un componente vegetal antineoplásico, un modificador de la respuesta biológica (BRM, por sus siglas en inglés), una hormona, una vitamina, un anticuerpo antineoplásico, un agente de direccionamiento molecular y otros agentes antitumorales.

Más específicamente, los ejemplos del agente alquilante incluyen agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada, mostaza nitrogenada-N-óxido o clorambutilo; agentes alquilantes a base de aziridina tales como carbocona o tiotepa; agentes alquilantes a base de epóxido tales como dibromomanitol o dibromodulcitol; agentes alquilantes a base de nitrosourea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorzotocina y ranimustina; busulfán; tosilato de improsulfán; y dacarbazina.

Ejemplos del antimetabolito incluyen antimetabolitos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina o tioinosina; antimetabolitos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina o enocitabina; y

antimetabolitos de folato tales como metotrexato o trimetrexato.

Ejemplos del antibiótico antitumoral incluyen agentes antitumorales antibióticos a base de antraciclina tales
 5 como mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorrubicina, aclarubicina, doxorubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorrubicina y epirubicina; cromomicina A3; y actinomicina D.

Ejemplos del componente vegetal antineoplásico
 10 incluyen alcaloides de la vinca tales como vindesina, vincristina o vinblastina; taxanos como paclitaxel y docetaxel; y epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.

Ejemplos del BRM incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.

Ejemplos de la hormona incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinilestradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.
 15

Ejemplos de la vitamina incluyen vitamina C y vitamina A.
 20

Ejemplos del anticuerpo antineoplásico y el agente de direccionamiento molecular incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab,
 25 imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib,

sorafenib, dasatinib, nilotinib y vemurafenib y osimertinib.

Ejemplos de los demás agentes antitumorales incluyen
cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno,
camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalán, L-
5 asparaginasa, aceclatona, esquizofilano, picibanil,
procarbazona, pipobroman, neocarzinostatina, hidroxiurea, y
ubenimex y krestina.

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente
10 invención se puede administrar en diversas formas. Ejemplos de
tales formas de administración incluyen la administración oral
con tabletas, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras,
polvos, jarabes (líquidos) o similares, o administración
parenteral con inyectables (administración intravenosa,
15 intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), infusiones,
supositorios (administración rectal) o similares. Estas
diversas formulaciones se pueden formular de acuerdo con
métodos ordinarios usando el agente principal con agentes
auxiliares que se usan normalmente en el campo técnico de la
20 formulación de medicamentos, tales como un excipiente, un
aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un modificador
del sabor, un coadyuvante de disolución, un agente de
suspensión y un agente de recubrimiento.

Cuando se usan como tabletas, ejemplos del portador
25 que puede usarse incluyen excipientes tales como lactosa,

azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, solución de

5 gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; agentes desintegrantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaran, hidrogencarbonato de sodio, carbonato de calcio, éster de ácido graso de

10 polioxietilensorbitán, lauril sulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa; agentes inhibidores de la desintegración tales como azúcar blanco, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; agentes promotores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario y lauril

15 sulfato de sodio; agentes humectantes como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y sílice coloidal; y agentes lubricantes tales como talco purificado, sales de ácido esteárico, polvo de ácido bórico y polietilenglicol. Cuando sea necesario, pueden usarse tabletas

20 que se hayan recubierto con un agente de recubrimiento normal, tal como tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas de gelatina, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con película o tabletas de doble capa o tabletas multicapa.

25 Cuando se usan como píldoras, ejemplos de portador

que puede usarse incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal endurecido, caolín y talco; aglutinantes tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y desintegrantes tales
5 como laminaran y agar.

Cuando se usan como supositorios, los materiales que se conocen convencionalmente en la técnica como portadores pueden usarse ampliamente, y los ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes
10 superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos.

Cuando se usa como inyectable, puede ser posible su uso como líquido, emulsión o agente de suspensión. Se prefiere que tal líquido, emulsión o agente de suspensión esté
15 esterilizado y sea isotónico con sangre. El solvente usado en la producción del líquido, emulsión o agente de suspensión no está particularmente limitado siempre que pueda usarse como diluyente médico, y ejemplos del mismo incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol
20 isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán. En este caso, la formulación puede contener una cantidad suficiente de sal, glucosa o glicerina para preparar una solución isotónica y puede contener un coadyuvante de disolución normal, un amortiguador, un agente
25 calmante o similar.

Las formulaciones anteriores también pueden contener colorantes, conservadores, fragancias, sabores, edulcorantes y similares, según sea necesario, así como otros productos farmacéuticos.

5 La cantidad de compuesto contenido en la formulación no está particularmente limitada y se selecciona adecuadamente en un amplio intervalo, pero el compuesto normalmente está contenido en 0.5 a 70% en peso, preferiblemente 1 a 30% en peso, de la composición total.

10 La cantidad usada varía en función de los síntomas, edad o similar del paciente (animal de sangre caliente, especialmente humano), y en el caso de la administración oral, se prefiere que una dosis con 2000 mg (preferiblemente 100 mg) como el límite superior y 0.1 mg (preferiblemente 1 mg, incluso
15 más preferiblemente 10 mg) como límite inferior se administra una a seis veces al día a un adulto humano dependiendo de los síntomas.

A continuación, se describen métodos representativos para producir el compuesto representado por la Fórmula (I). El
20 compuesto de la presente invención se puede producir mediante varios métodos de producción. Los siguientes métodos de producción son ejemplos y la presente invención no debe interpretarse como limitada a los mismos.

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una
25 sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente

invención puede producirse aplicando una variedad de métodos de producción conocidos de acuerdo con una característica basada en la estructura básica o el tipo de sustituyente del compuesto. Los ejemplos de métodos conocidos incluyen los
5 descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", 2ª edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989 y similares.

Dependiendo del tipo de grupo funcional presente en el compuesto, puede ser efectivo en términos de técnica de
10 producción proteger el grupo funcional con un grupo protector apropiado en la etapa de materias primas o intermediarios, o sustituir el grupo funcional con un grupo capaz de convertirse fácilmente en el grupo funcional.

Ejemplos de tales grupos funcionales incluyen un
15 grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y similares, y ejemplos de sus grupos protectores incluyen los grupos protectores descritos en T.W. Greene y P.G. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 2006)".

20 El grupo protector o el grupo capaz de convertirse fácilmente en el grupo funcional puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de cada condición de reacción de los métodos de producción para producir los compuestos.

Con tal método, se puede obtener el compuesto deseado
25 introduciendo el grupo correspondiente y llevando a cabo la

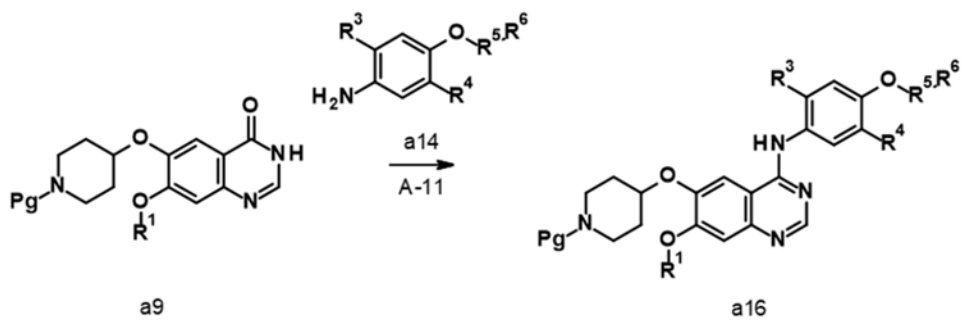
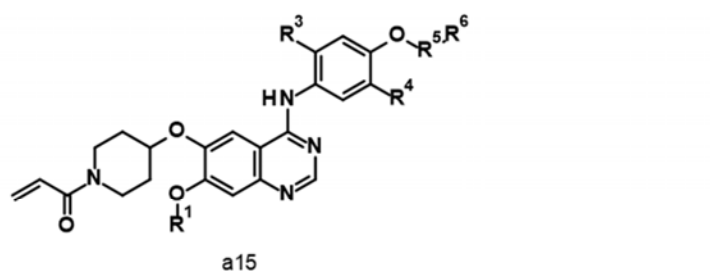
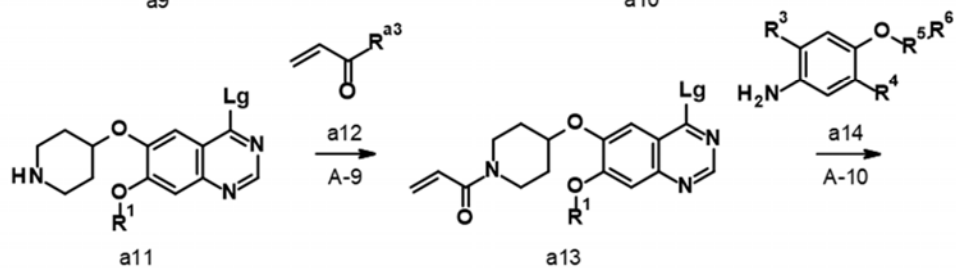
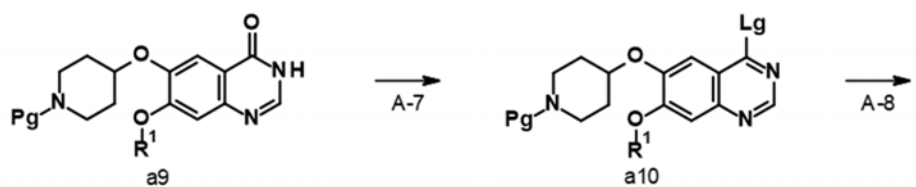
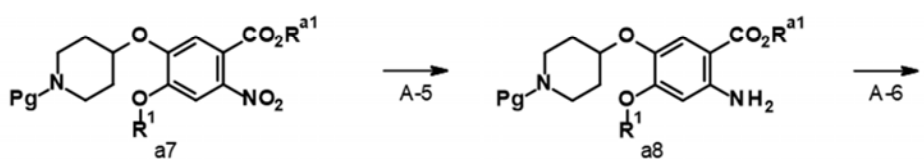
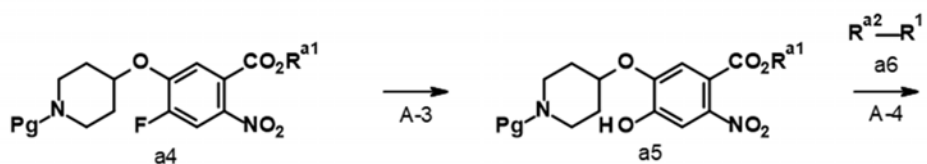
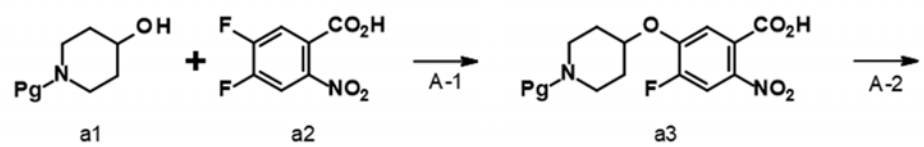
reacción, y luego eliminando el grupo protector del grupo correspondiente o convirtiendo el grupo correspondiente en un grupo deseado según sea necesario.

También se puede producir un profármaco del compuesto introduciendo un grupo específico en la etapa de las materias primas o intermediarios, o llevando a cabo una reacción usando el compuesto resultante, de la misma manera que el grupo protector descrito anteriormente. La reacción para producir el profármaco se puede llevar a cabo aplicando métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como esterificación normal, amidación, deshidratación, hidrogenación o similares.

Método A

El compuesto (a15), el compuesto representado por la Fórmula (I) en donde R^2 es la Fórmula (II), se puede producir mediante el método que se muestra más adelante. No es necesario llevar a cabo cada paso en el orden que se muestra más adelante, siempre que no afecte a los sustratos de reacción y los productos de reacción.

5



25

en donde, R^1 es el mismo que el definido en (1) descrito anteriormente; Pg en el Método A representa un grupo protector para un átomo de nitrógeno, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo; Lg en el Método A representa un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de halógeno; R^{a1} representa un grupo alquilo de C_1-C_6 ; R^{a2} representa Lg o un grupo hidroxil; R^{a3} representa un sustituyente que se puede usar en una reacción de condensación a un átomo de nitrógeno, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxil.

10 El Paso A-1 es un paso para obtener el Compuesto a3 a partir del Compuesto a1 y el compuesto a2 mediante una reacción de sustitución nucleófila. La reacción de sustitución nucleofílica en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con una base como hidruro de sodio en un
15 solvente tal como N,N-dimetilformamida.

El Paso A-2 es un paso para obtener el Compuesto a4 protegiendo el grupo carboxi del Compuesto a3 con un éster. La esterificación en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un agente alquilante como
20 yoduro de metilo en presencia de una base como carbonato de potasio en un solvente tal como N,N-dimetilformamida.

El Paso A-3 es un paso para obtener el Compuesto a5 convirtiendo el átomo de flúor del Compuesto a4 en un grupo hidroxil. Este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo,
25 haciendo reaccionar con N-hidroxiacetamida en presencia de una

base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como sulfóxido de dimetilo y calentando.

El Paso A-4 es un paso para obtener el Compuesto a7 a partir del Compuesto a5 alquilando el grupo hidroxilo. Este
5 paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un agente alquilante a6 como yoduro de metilo en presencia de una base como carbonato de potasio o hidruro de sodio en un solvente tal como N,N-dimetilformamida. Este paso también se puede llevar a cabo mediante una reacción de Mitsunobu en la
10 que el alcohol a6 se hace reaccionar en la coexistencia de una fosfina como trifenilfosfina y un éster de ácido azodicarboxílico tal como bis(2-metoxietil)azodicarboxilato en un solvente tal como tetrahidrofurano. El compuesto a7 también puede obtenerse introduciendo primero un sustituyente que tenga
15 un grupo saliente en el grupo hidroxilo y luego llevando a cabo una reacción de sustitución nuevamente.

El Paso A-5 es un paso para convertir el compuesto a7 en el compuesto a8. La reacción de reducción en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante reducción de
20 hidrógeno por contacto con un catalizador de metal noble como paladio sobre carbono en un solvente tal como etanol o mediante reducción de Bechamp con un metal como zinc en presencia de un ácido tal como ácido acético en un solvente tal como metanol.

El Paso A-6 es un paso para producir el Compuesto a9
25 mediante una reacción de ciclación del Compuesto a8. La

reacción de ciclación en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un compuesto tal como acetato de formamidina en un solvente tal como 2-metoxietanol y calentando.

5 El Paso A-7 es un paso de introducir un grupo saliente en el Compuesto a9 para convertirlo en el Compuesto a10. La introducción del grupo saliente en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un agente de halogenación como cloruro de tionilo en un solvente tal como
10 N,N-dimetilformamida y calentando.

El Paso A-8 es un paso para obtener el Compuesto a11 desprotegiendo el grupo amino del Compuesto a10. La reacción de desprotección en este paso puede emplear un método usado normalmente para desproteger un grupo amino. Para este método
15 de eliminación (reactivo, solvente, condiciones de reacción), se puede usar cualquier método siempre que sea un método de desprotección apropiado para el grupo protector usado y no afecte a los sustratos de reacción ni a los productos de reacción.

20 El Paso A-9 es un paso para obtener el Compuesto a13 acilando un grupo amino del Compuesto a11. La reacción de acilación en este paso se puede llevar a cabo mediante el uso de un agente acilante, como un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, o una condensación con un componente de ácido
25 carboxílico usando un agente de condensación, y se puede usar

cualquier método siempre que el solvente y las condiciones de reacción de tal método sean apropiadas para las condiciones de reacción de esta reacción de acilación.

El Paso A-10 es un paso para obtener el Compuesto
5 a15 mediante la introducción del Compuesto a14 en el Compuesto a13. Para este paso, se puede usar cualquier método siempre que el solvente y las condiciones de reacción sean apropiadas para el sustrato de reacción. Por ejemplo, este paso se puede llevar a cabo usando el Compuesto a14 o un intermediario
10 sintético capaz de convertirse en el Compuesto a14 como sustrato en la coexistencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. Este paso también se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio. Como alternativa, incluso
15 cuando no se añaden, la etapa se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un solvente tal como 2-propanol o sulfóxido de dimetilo.

El Paso A-11 es un paso para obtener el Compuesto
a16 introduciendo el Compuesto a14 en el Compuesto a9. La
20 reacción de sustitución nucleofílica en este paso se puede llevar a cabo usando el Compuesto a14 o un intermediario sintético capaz de convertirse en el Compuesto a14 como sustrato, por ejemplo, al hacer reaccionar con un agente de condensación a base de fosfonio tal como hexafluorofosfato de
25 1H-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio en la

coexistencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un solvente tal como acetonitrilo.

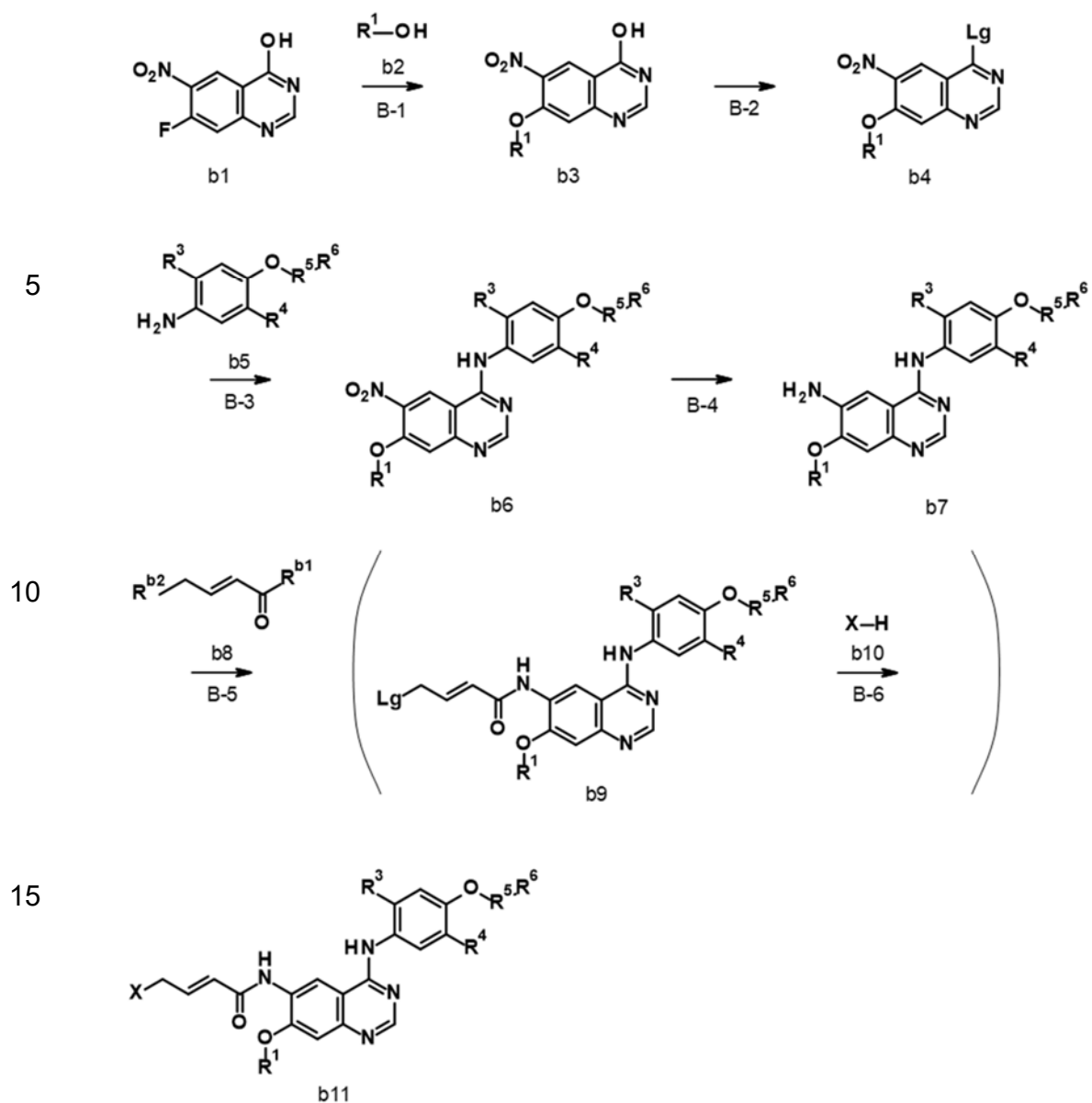
En el paso A-10 o A-11, cuando se usa un intermediario
5 sintético capaz de convertirse en el Compuesto a14 como
sustrato, la conversión en el Compuesto a15 se puede lograr
usando el método para producir el compuesto representado por
la Fórmula (III) descrito más adelante en cualquier etapa
sintética que no afecte a los sustratos de reacción y los
10 productos de reacción.

Método B

El compuesto (b11), el compuesto representado por la
fórmula (I) en la que R^2 es $-NH-CO-CH=CH-CH_2-X$, puede producirse
mediante el método que se muestra más adelante. No es necesario
15 llevar a cabo cada paso en el orden que se muestra más adelante,
siempre que no afecte a los sustratos de reacción y los
productos de reacción.

20

25



en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son iguales a los
 20 definidos en (1) descritos anteriormente. Lg en el Método B
 representa un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de
 halógeno. R^{b1} representa un sustituyente que puede usarse en
 una reacción de condensación con un átomo de nitrógeno, por
 ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo. R^{b2} representa
 25 X, Lg o un grupo funcional que se puede convertir en Lg, por

ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

El Paso B-1 es un paso para obtener el Compuesto b3 a partir del Compuesto b1 mediante una reacción de sustitución nucleofílica. La reacción de sustitución nucleofílica en este
5 paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con alcohol b2 en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, y calentando.

El Paso B-2 es un paso de introducir un grupo saliente
10 en el Compuesto b3 para convertirlo en el Compuesto b4. Este paso se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el paso A-7.

El Paso B-3 es un paso para obtener el Compuesto b6 mediante la introducción del Compuesto b5 en el Compuesto b4
15 mediante una reacción de sustitución nucleofílica. Este paso se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el paso A-10 usando el Compuesto b5 o un intermediario sintético capaz de convertirse en el Compuesto b5 como sustrato.

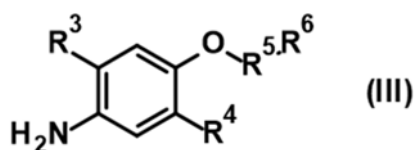
En el paso B-3, cuando se usa un intermediario
20 sintético capaz de convertirse en el Compuesto b5 como sustrato, la conversión en el Compuesto b11 se puede lograr mediante el método de producción del compuesto representado por la Fórmula (III) descrito más adelante en cualquier etapa sintética que no afecte los sustratos de reacción y los
25 productos de reacción.

El Paso B-4 es un paso de conversión del compuesto b6 en el compuesto b7. Este paso se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el Paso A-5.

El Paso B-5 es un paso para obtener el Compuesto b11
 5 directamente o un precursor sintético b9 del Compuesto b11 condensando el Compuesto b7 y el Compuesto b8, Para la reacción de acilación en este paso, se puede usar cualquier método siempre que el solvente y las condiciones de reacción sean apropiadas para los sustratos de reacción. Por ejemplo, se
 10 puede usar una acilación con un agente acilante tal como un cloruro de ácido, anhídrido de ácido o similar, o una reacción de condensación con un ácido carboxílico usando un agente de condensación.

El Paso B-6 es un paso para obtener el Compuesto b11
 15 llevando a cabo una reacción de sustitución en el Compuesto b9. La reacción de sustitución en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con una amina b10 deseada en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina en un solvente tal como N,N-
 20 dimetilformamida.

A continuación, se muestra un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (III)



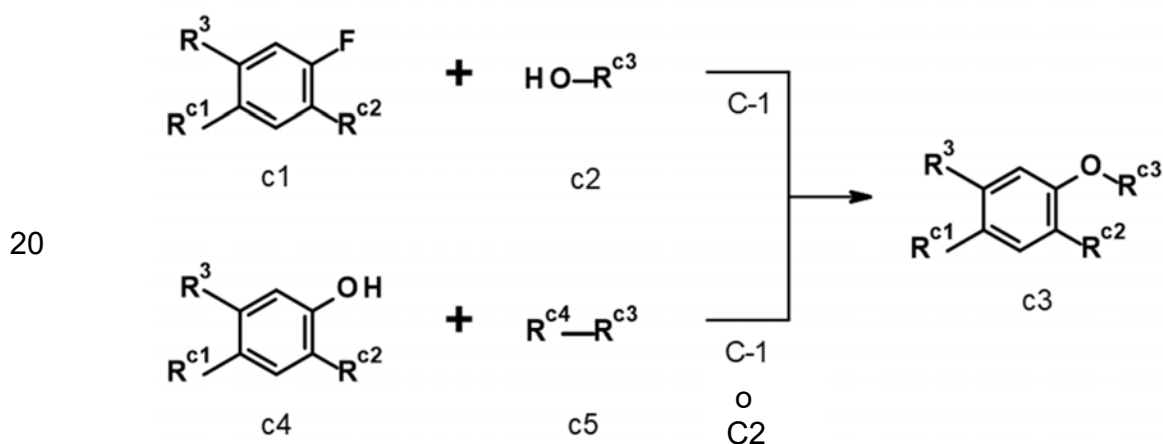
25 en donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales a los definidos

en (1) descritos anteriormente.

Se muestra en orden un método de producción general para cada sitio de reacción, pero no es necesario llevar a cabo cada paso en el orden que se muestra más adelante, siempre que no afecte a los sustratos de reacción y los productos de reacción. Además, para un compuesto en donde un intermediario sintético capaz de convertirse en el compuesto representado por la Fórmula (III) se introduce en el Compuesto a9, a10, a11, a13, b4 o similar en cualquier paso de los Métodos A y B, los pasos siguientes se pueden llevar a cabo en cualquier orden siempre que no afecten a los sustratos de reacción y los productos de reacción.

Método C

En el compuesto representado por la Fórmula (III), el resto de éter biarílico se puede producir mediante el Método C.



25 en donde R^{c1} representa un grupo amino o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo amino, por

ejemplo, un grupo amino sustituido con un grupo protector, un grupo nitro, un grupo éster o un grupo carboxi. R^{c2} representa R^4 o un sustituyente capaz de convertirse en R^4 , por ejemplo, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. R^{c3} representa -
 5 R^5-R^6 o un sustituyente capaz de convertirse en $-R^5-R^6$, por ejemplo, un grupo fenilo sustituido, un grupo pirazolilo sustituido o un grupo tiazolilo sustituido. R^{c4} representa un átomo de halógeno. R^4 , R^5 y R^6 son los mismos que se definen en (1) descrito anteriormente.

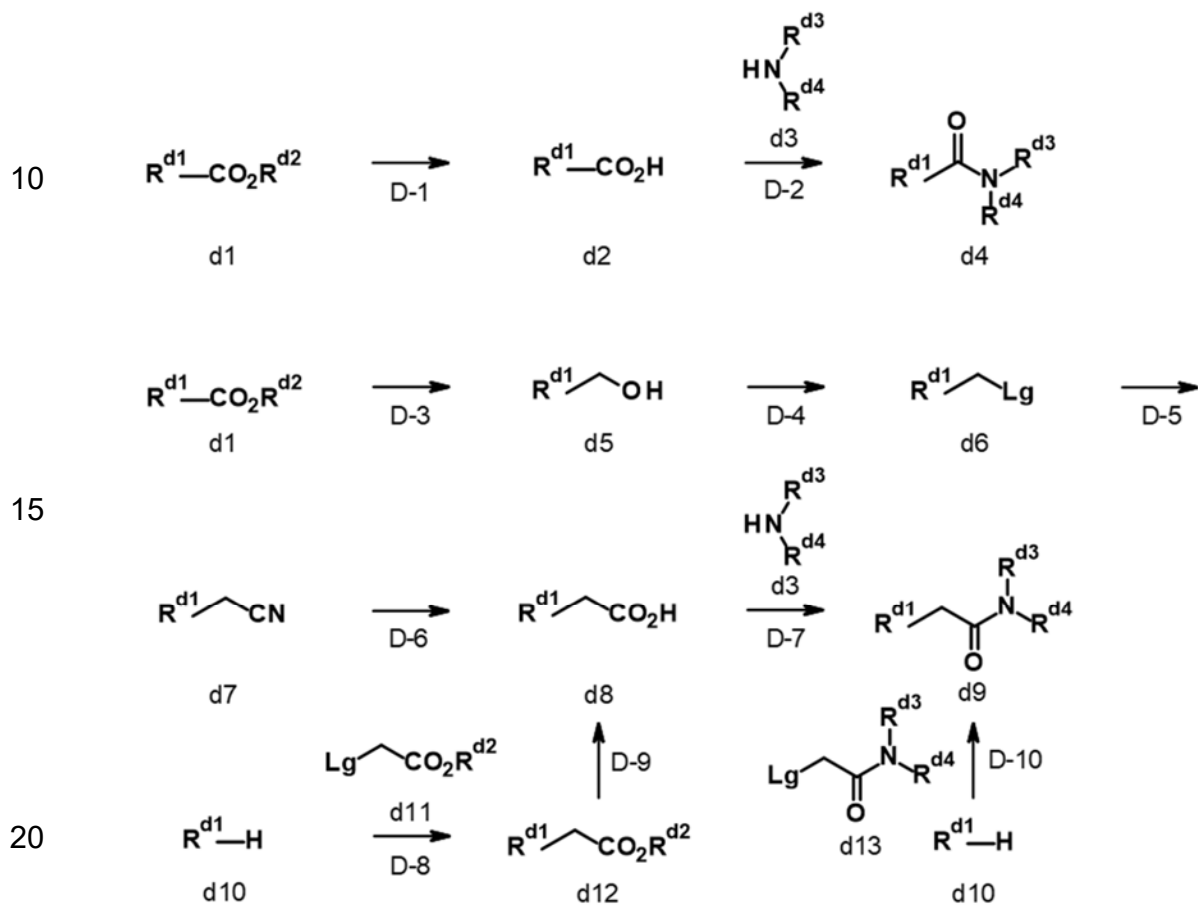
10 El Paso C-1 es un paso para obtener el Compuesto c3 a partir del Compuesto c1 y el compuesto c2, o un paso para obtener el compuesto c3 a partir del Compuesto c4 y el compuesto c5. La reacción de sustitución nucleofílica en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con una
 15 base como carbonato de cesio, carbonato de potasio o N,N-diisopropiletilamina en un solvente tal como sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura de reacción dependiendo del sustrato.

El compuesto c3 también se puede obtener mediante el
 20 Paso C-2. El Paso C-2 es un paso para obtener el Compuesto c3 por acoplamiento tipo Ullmann del Compuesto c4 y el Compuesto c5. La reacción de acoplamiento en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un catalizador como el yoduro de cobre (I) en la coexistencia de un ligando tal
 25 como trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina o N,N-

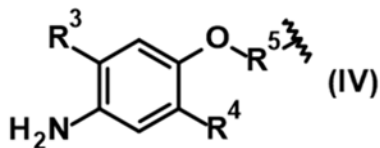
dimetilglicina usando una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio en un solvente tal como butironitrilo o 1,4-dioxano, y calentando.

Método D

5 En el compuesto representado por la Fórmula (I) en donde R^6 es $-\text{CO}-\text{N}(\text{Y})(\text{Z})$ o $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{Y})(\text{Z})$, el resto R^6 se puede producir mediante el Método D.



en donde Lg en el Método D representa un grupo saliente tal como un grupo metansulfoniloxi. R^{d1} representa un grupo representado por la Fórmula (IV):



en donde R^3 , R^4 y R^5 son iguales a los definidos en (1) descrito anteriormente.

5 o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo representado por la Fórmula (IV). R^{d2} representa un grupo protector para un grupo carboxi, tal como un grupo etilo o un grupo terc-butilo. R^{d3} y R^{d4} representan Y, Z, un sustituyente capaz de convertirse en Y, o un sustituyente capaz de
10 convertirse en Z. Y y Z son iguales a los definidos en (1) descrito anteriormente.

El Paso D-1 es un paso de convertir el Compuesto d1 en el Compuesto d2. Este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, cuando R^{d2} sea un grupo etilo o similar, haciendo
15 reaccionar con una base tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano. Este paso se puede llevar a cabo, cuando R^{d2} sea un grupo terc-butilo, haciendo reaccionar con un ácido como el ácido trifluoroacético en un solvente tal como diclorometano.

20 El Paso D-2 es un paso para obtener el Compuesto d4 condensando el Compuesto d2 y el Compuesto d3. La amidación en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un agente de condensación tal como hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-
25 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio en la coexistencia de una

base tal como N,N-diisopropiletilamina en un solvente tal como N,N-dimetilformamida.

El Paso D-3 es un paso para obtener el Compuesto d5 reduciendo el Compuesto d1. La reacción de reducción en este
5 paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un agente reductor como hidruro de diisobutilaluminio en un solvente tal como diclorometano.

El Paso D-4 es un paso para obtener el Compuesto d6 convirtiendo un grupo hidroxilo del Compuesto d5 en un grupo
10 saliente. Ejemplos del grupo saliente en este paso incluyen un grupo metansulfonilo y un grupo p-toluensulfonilo, que pueden introducirse mediante un método usado normalmente (reactivo, solvente, condiciones de reacción o similares).

El Paso D-5 es un paso para obtener el Compuesto d7 introduciendo un grupo ciano en el Compuesto d6 mediante una
15 reacción de sustitución. Este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con cianuro de sodio o similar en un solvente tal como sulfóxido de dimetilo y calentando.

El Paso D-6 es un paso de conversión del Compuesto d7 en el Compuesto d8. La hidrólisis en este paso se puede
20 llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con una base como una solución acuosa de hidróxido de sodio en un solvente tal como etanol y calentando.

El Paso D-7 es un paso para obtener el Compuesto d9 condensando el Compuesto d8 y el Compuesto d3. Este paso se
25

puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el Paso D-2.

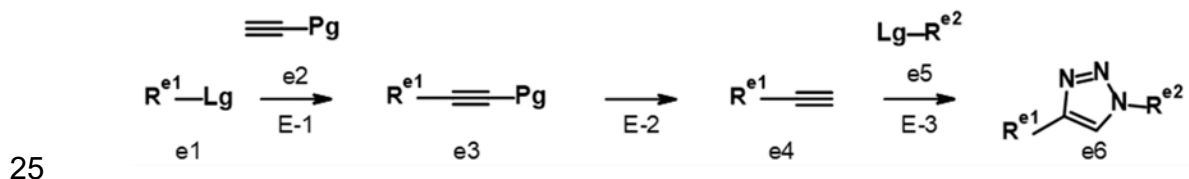
El Paso D-8 es un paso para obtener el Compuesto d12 alquilando el Compuesto d10 con el Compuesto d11. La alquilación en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un agente alquilante tal como cloroacetato de terc-butilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como N,N-dimetilformamida.

El Paso D-9 es un paso para obtener el Compuesto d8 a partir del Compuesto d12. Este paso se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el Paso D-1.

El Paso D-10 es un paso para obtener el Compuesto d9 alquilando el Compuesto d10 con el Compuesto d13. La alquilación en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con un agente alquilante como N-terc-butil-2-cloroacetamida en presencia de una base como carbonato de potasio en un solvente tal como N,N-dimetilformamida.

Método E

En el compuesto representado por la Fórmula (I) en donde R^5 es un anillo de triazol, el resto R^5-R^6 se puede producir mediante el Método E.



en donde R^{e1} representa un grupo representado por la Fórmula (IV) o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo representado por la Fórmula (IV). R^{e2} representa un grupo alquilo. Pg en el Método E representa un grupo protector para un acetileno terminal, tal como un grupo trimetilsililo. Lg en el Método E representa un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometansulfonilo.]

El Paso E-1 es un paso de introducir un grupo alquínico en el Compuesto e1 mediante una reacción de Sonogashira. La reacción de Sonogashira en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, agregando el Compuesto e2 en la coexistencia de un catalizador de paladio tal como bis(trifenilfosfina)paladio (II) y un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre (I) en un solvente tal como trietilamina y calentando.

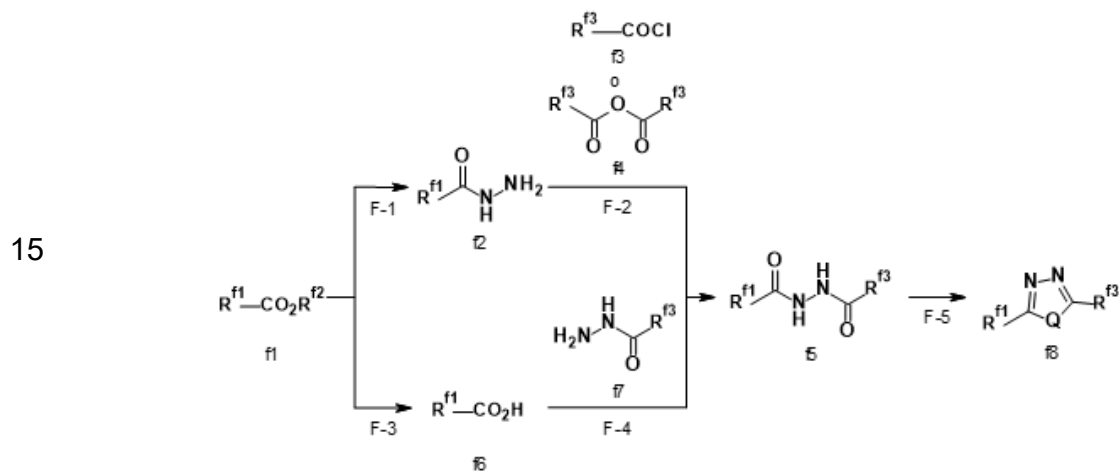
El Paso E-2 es un paso para obtener el Compuesto e4 desprotegiendo el acetileno terminal. La reacción de desprotección en este paso se puede llevar a cabo mediante un método que se usa normalmente para desproteger un acetileno terminal. Por ejemplo, cuando Pg es un grupo trimetilsililo, la reacción de desprotección se puede llevar a cabo haciendo reaccionar con una base como carbonato de potasio en un solvente tal como metanol.

El Paso E-3 es un paso para obtener el Compuesto e6 mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar del Compuesto

e4 y un compuesto azida. La reacción de cicloadición 1,3-dipolar en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, reaccionando con una fuente de azida como azida de sodio, Compuesto e5 (por ejemplo, un agente alquilante como yodometano) y un catalizador como cobre (I) yoduro en un solvente tal como acetonitrilo con calentamiento.

Método F

En el compuesto representado por la Fórmula (I) en donde R⁵ es un anillo de 1,3,4-oxadiazol o un anillo de 1,3,4-tiadiazol, el resto R⁵-R⁶ se puede producir mediante el Método F.



en donde R^{f1} representa un grupo representado por la Fórmula (IV) o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo representado por la Fórmula (IV). R^{f2} representa un grupo alquilo de C₁-C₆, R^{f3} representa un grupo descrito en el Grupo B. Q representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. El grupo B es el mismo que el definido en (1) descrito anteriormente.

20

25

El Paso F-1 es un paso para obtener el Compuesto f2 haciendo reaccionar el Compuesto f1 con hidrazina. Este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con hidrazina monohidratada en un solvente tal como etanol bajo calentamiento.

El Paso F-2 es un paso para obtener el Compuesto f5 acilando el Compuesto f2. Este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con el Compuesto f3 o el Compuesto f4 en un solvente tal como diclorometano.

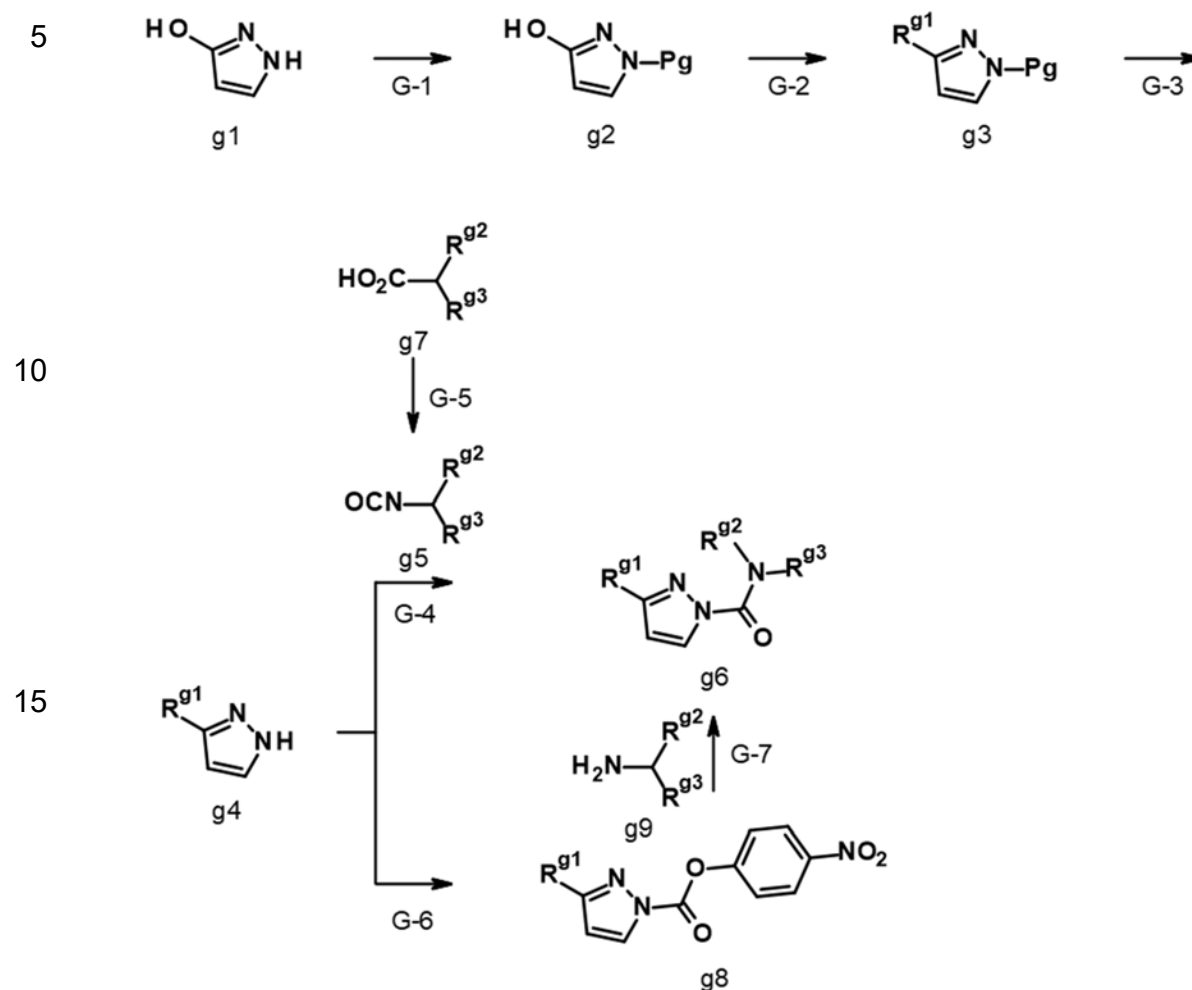
El Paso F-3 es un paso para obtener el Compuesto f6 a partir del Compuesto f1. Este paso se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el Paso D-1.

El Paso F-4 es un paso para obtener el Compuesto f5 haciendo reaccionar el Compuesto f6 con el Compuesto f7. Este paso se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el Paso D-2.

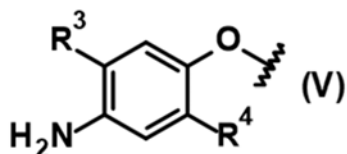
El Paso F-5 es un paso para obtener el Compuesto f8 a partir del Compuesto f5 mediante una reacción de ciclación tipo Paal-Knorr. En este paso, el anillo de 1,3,4-oxadiazol se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar con cloruro de p-toluensulfonilo en coexistencia de trietilamina en un solvente tal como diclorometano y calentando. El anillo de 1,3,4-tiadiazol se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar con el reactivo de Lawesson en un solvente tal como tolueno y calentando.

Método G

En el compuesto representado por la Fórmula (I) en donde R^5 es un anillo de pirazol y R^6 es $-\text{CO}-\text{N}(\text{Y})(\text{Z})$, el resto R^6 se puede producir mediante el Método G.



20 en donde Pg en el Método G representa un grupo protector para un átomo de nitrógeno pirazol, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo. R^{g1} representa un grupo representado por la fórmula (V):



5 en donde R^3 o R^4 es el mismo definido en (1) descrito anteriormente.

o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo representado por la Fórmula (V). R^{g2} y R^{g3} representan Y, Z, un sustituyente capaz de convertirse en Y, o un sustituyente capaz de convertirse en Z. Y y Z son iguales a los definidos en (1)
 10 descrito anteriormente.

El Paso G-1 es un paso de conversión del compuesto g1 en el compuesto g2. Para la protección del átomo de nitrógeno en este paso, puede emplearse un método usado normalmente.

15 El Paso G-2 es un paso para obtener el Compuesto g3 modificando un grupo hidroxilo del Compuesto g2. Este paso se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el Paso C-1.

El Paso G-3 es un paso de desprotección del átomo de nitrógeno del Compuesto g3 para convertirlo en el Compuesto g4. Para la desprotección del átomo de nitrógeno en este paso,
 20 puede emplearse un método usado normalmente.

El Paso G-4 es un paso de reacción del Compuesto g4 con el Compuesto g5 para convertirlo en el Compuesto g6. La carbamoylación en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, calentando en la coexistencia de una base como la
 25 trietilamina en un solvente tal como 1,2-dicloroetano.

El Paso G-5 es un paso de conversión del Compuesto g7 en el Compuesto g5. La azidación ácida y la posterior reacción de transposición de Curtius en este paso pueden llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con

5 difenilfosforilazida en presencia de una base como trietilamina en un solvente tal como tolueno y calentando.

El Paso G-6 es un paso para obtener el Compuesto g8 haciendo reaccionar el Compuesto g4 con cloroformiato de 4-nitrofenilo. La uretanización en este paso se puede llevar a

10 cabo, por ejemplo, en la coexistencia de una base como trietilamina en un solvente tal como diclorometano.

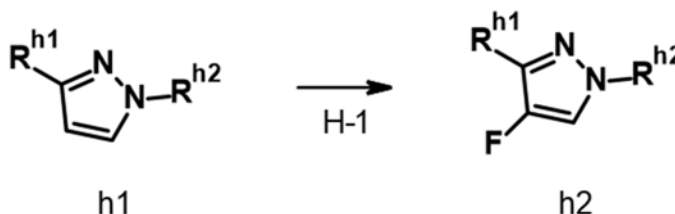
El Paso G-7 es un paso de reacción del Compuesto g9 con el Compuesto g8 para convertirlo en el Compuesto g6. La carbamoilación en este paso se puede llevar a cabo, por

15 ejemplo, en la coexistencia de una base como trietilamina en un solvente tal como diclorometano.

Método H

En el compuesto representado por la Fórmula (I) en donde R⁵ es el Compuesto h2 más adelante, el resto R⁵ se puede

20 producir mediante el Método H.



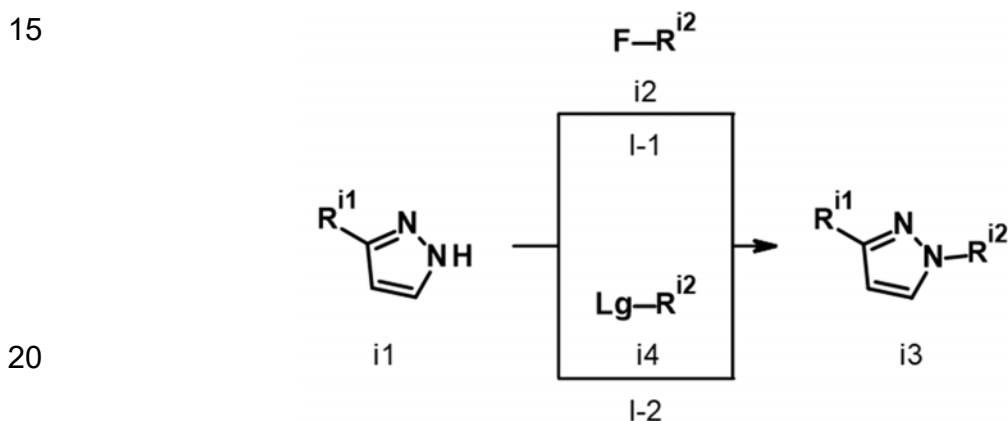
25 en donde R^{h1} representa un grupo representado por la

Fórmula (V) o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo representado por la Fórmula (V). R^{h2} representa R^6 o un sustituyente capaz de convertirse en R^6 , R^6 es el mismo que el definido en (1) descrito anteriormente.

5 El Paso H-1 es un paso para obtener el Compuesto h2 fluorando en la posición 4 del Compuesto h1. La fluoración en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar con bis(tetrafluoroborato) de N-fluoro-N'-(clorometil)trietilendiamina en un solvente tal como
10 acetonitrilo y calentando.

Método I

En el compuesto representado por la Fórmula (I) en donde R^5 es el Compuesto i3 más adelante, el resto R^5-R^6 se puede producir mediante el Método I.



en donde Lg en el Método I representa un grupo saliente tal como un grupo yodo o un grupo bromo. R^{i1} representa un grupo representado por la Fórmula (V) o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo representado por la Fórmula (V). R^{i2}
25

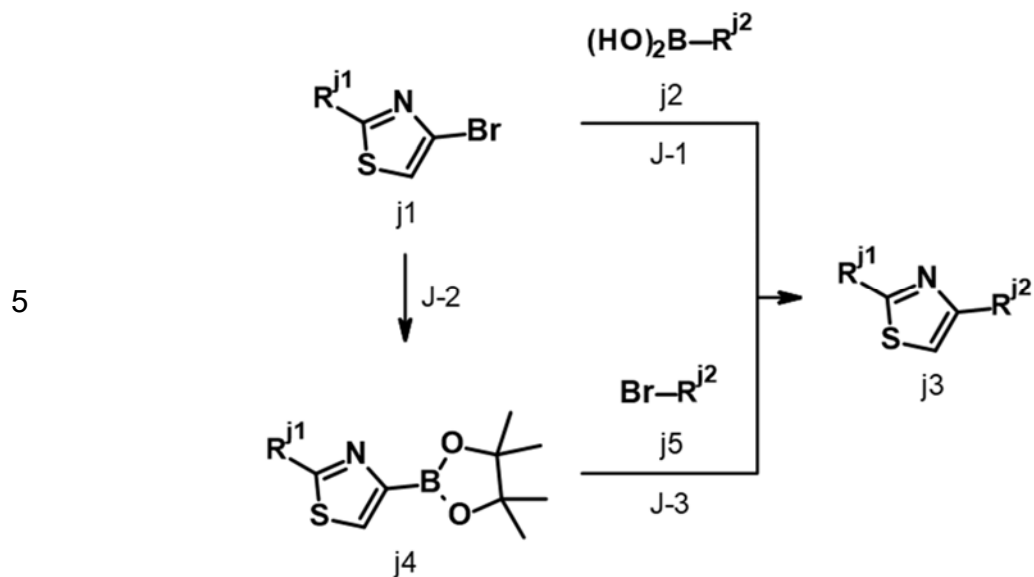
representa R^6 o un sustituyente capaz de convertirse en R^6 , R^6 es el mismo que el definido en (1) descrito anteriormente.

El Paso I-1 es un paso para obtener el Compuesto i3 mediante una reacción de sustitución nucleofílica del Compuesto i1 y el Compuesto i2. La reacción de sustitución nucleofílica en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un solvente tal como sulfóxido de dimetilo en presencia de una base tal como carbonato de cesio.

El Paso I-2 es un paso para obtener el Compuesto i3 por acoplamiento tipo Ullmann del Compuesto i1 y el Compuesto i4. La reacción de acoplamiento en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, cuando Lg sea un grupo bromo, al hacer reaccionar con un catalizador metálico tal como yoduro de cobre (I) en la coexistencia de una base como el carbonato de potasio y un ligando tal como trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina o N,N-dimetilglicina en un solvente tal como sulfóxido de dimetilo o tolueno, y calentando.

Método J

En el compuesto representado por la Fórmula (I) en donde R^5 es el Compuesto j3 más adelante, el resto R^5-R^6 se puede producir mediante el Método J.



en donde R^{j1} representa un grupo representado por la Fórmula (V) o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo representado por la Fórmula (V). R^{j2} representa R^6 o un sustituyente capaz de convertirse en R^6 , R^6 es el mismo que el

15

El Paso J-1 es un paso para obtener el Compuesto j3 a partir del Compuesto j1 y el Compuesto j2. La reacción de acoplamiento en este paso se puede llevar a cabo, por ejemplo, calentando el Compuesto j1 y el Compuesto j2 en presencia de una base tal como carbonato de cesio y un catalizador metálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o aducto en diclorometano de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) en un solvente tal como 1,2-dimetoxietano hidratado.

20

El Paso J-2 es un paso para obtener el Compuesto j4

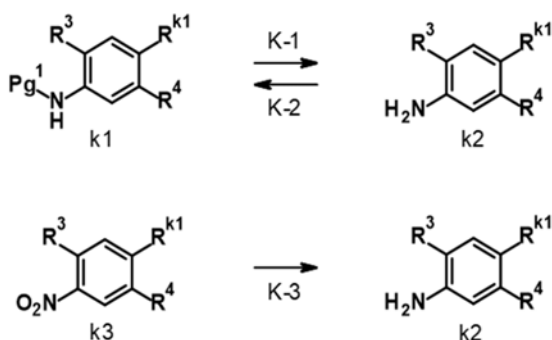
25

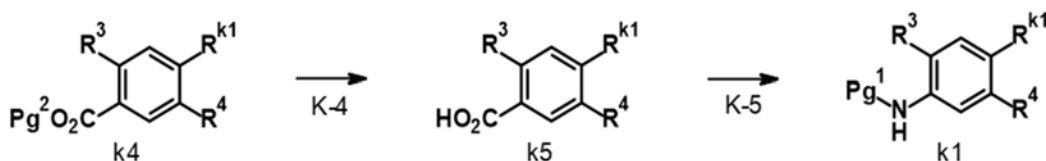
a partir del Compuesto j1. La reacción de acoplamiento en este paso se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el Compuesto j1, por ejemplo, con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base tal como acetato de potasio y un catalizador metálico como aducto en diclorometano de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) calentando en un solvente tal como 1,4-dioxano.

El Paso J-3 es un paso para obtener el Compuesto j3 a partir del Compuesto j4 y el Compuesto j5. La reacción de acoplamiento en este paso se puede llevar a cabo calentando el Compuesto j4 y el Compuesto j5, por ejemplo, en presencia de una base como carbonato de cesio y un catalizador metálico como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o aducto en diclorometano de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) en un solvente tal como 1,2-dimetoxietano hidratado.

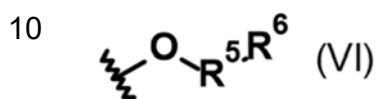
Método K

El resto de amina aromática en el compuesto representado por la Fórmula (III) se puede producir mediante el Método K.





en donde R^3 y R^4 son iguales a los definidos en (1)
 5 descritos anteriormente. Pg^1 representa un grupo protector para
 un átomo de nitrógeno, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo.
 Pg^2 representa un grupo protector para un grupo carboxi, tal
 como un grupo metilo o un grupo terc-butilo. R^{k1} es un grupo
 representado por la fórmula (VI):



en donde R^5 y R^6 son los mismos que se definen en (1)
 descrito anteriormente.

o un sustituyente capaz de convertirse en un grupo
 15 representado por la Fórmula (VI).

El Paso K-1 es un paso para obtener el Compuesto k2
 desprotegiendo el grupo amino del Compuesto k1. La reacción de
 desprotección en este paso se puede llevar a cabo mediante un
 método que se use normalmente para desproteger un grupo amino.
 20 Por ejemplo, cuando Pg^1 sea un grupo terc-butoxicarbonilo, la
 reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar con un
 ácido tal como ácido trifluoroacético en un solvente tal como
 diclorometano.

El Paso K-2 es un paso para obtener el Compuesto k1
 25 protegiendo el grupo amino del Compuesto k2. La protección del

grupo amino en este paso se puede llevar a cabo mediante un método que se use normalmente para proteger un grupo amino. Por ejemplo, cuando P^{g1} sea un grupo terc-butoxicarbonilo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar con

5 dicarbonato de di-terc-butilo o similar en un solvente tal como tetrahidrofurano.

El Paso K-3 es un paso para obtener el Compuesto k2 a partir del Compuesto k3. Este paso se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en el Paso A-5.

10 El Paso K-4 es un paso para obtener el Compuesto k5 a partir del Compuesto k4. La reacción de desprotección en este paso se puede llevar a cabo mediante un método que se use normalmente para desproteger un grupo carboxi. Por ejemplo, cuando P^{g2} sea un grupo terc-butilo, la reacción se puede llevar

15 a cabo haciendo reaccionar con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un solvente tal como diclorometano.

El Paso K-5 es un paso para obtener el Compuesto k1 a partir del Compuesto k5. La azidación ácida y la posterior carbamación a través de una reacción de transposición de

20 Curtius en este paso se pueden llevar a cabo, por ejemplo, cuando P^{g1} sea un grupo terc-butoxicarbonilo, haciendo reaccionar el Compuesto k5 con difenilfosforilazida en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente tal como tolueno y calentando para obtener un éster de ácido

25 isociánico, y luego haciendo reaccionar con terc-butanol bajo

calentamiento.

Los compuestos producidos mediante los métodos anteriores pueden aislarse y purificarse mediante métodos conocidos, tales como extracción, precipitación, destilación, cromatografía, recristalización fraccionada y recristalización.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe con más detalle con Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero la presente invención no se limita a los mismos, y estos no deben interpretarse en ningún sentido como limitantes. Los reactivos, solventes y materiales de partida no descritos específicamente en la descripción están fácilmente disponibles en fuentes disponibles comercialmente.

El espectro de resonancia magnética nuclear de protones (RMN- ^1H) se midió con un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de 400 MHz fabricado por JEOL Ltd. o un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de 400 MHz fabricado por Varian, Inc. Los datos espectrales se indican con picos significativos y se muestran en cambios químicos (indicado como ppm relativo (δ) usando tetrametilsilano como sustancia estándar); el número de protones; multiplicidad de división de picos (indicado como s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, m: multiplete, br: ancho, y similares); y, cuando era posible una descripción clara, las constantes de

acoplamiento centrífugo como valores J (en Hz).

El espectro de masas (MS m/z) se midió mediante un método de ionización por electroaspersión (ESI) o un método de ionización química a presión atmosférica (APCI).

5 Los datos del espectro de masas se muestran con el pico de ionización máximo (en la mayoría de los casos correspondiente al pico de absorción UV máximo) medido después de pasar a través de una columna de cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (sistema Agilent; 10 columna: Develosil Combi-RP-5, 2.0 x 50 mm, Cadenza CD-C18, 3.0 x 75 mm, o ZORBAX SB-C18, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm; solvente: sistema de agua/acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0.1% o sistema de acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0.01%/agua).

15 La cromatografía en columna de gel de sílice se llevó a cabo con columnas preempacadas comercialmente disponibles y sistemas de purificación preparatoria automatizados (SP1 fabricado por Biotage AB. EPCLC-W-Prep2XY fabricado por Yamazen CORPORATION, Purif- α 2 fabricado por Shoko 20 Science Co. Ltd. o similares). Solo se describen los múltiples solventes que se usaron para la fase móvil. La elución se llevó a cabo bajo observación mediante cromatografía en capa fina (TLC). Como placa de TLC se empleó gel de sílice 60 F254 o 60 NH2F254 fabricados por Merck KGaA, una placa de gel de sílice 25 NH2 60 F254 fabricada por FUJIFILM Wako Pure Chemical

Corporation, o CHROMATOREX NH TLC fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. La fase móvil usada para la cromatografía en columna se usó como solvente de revelado. Se empleó un detector de UV o reactivo de tinción como método de detección.

5 La cromatografía preparativa en capa fina (PTLC, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo con una placa de gel de sílice 60 F254 fabricada por Merck KGaA, o una placa de gel de sílice 70 PF254 o una placa de gel de sílice NH2 60 F254 fabricada por FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. Solo se
10 describen los múltiples solventes que se usaron para la fase móvil.

La cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC prep) se llevó a cabo con una columna de fase inversa (Develosil Combi-RP-5) fabricada por Nomura Chemical
15 Co., Ltd., y se usó un sistema de acetonitrilo/agua que contenía ácido fórmico al 0.1% para la fase móvil.

No se muestran la cantidad de solvente o la proporción de solventes, el momento de su cambio y el método de gradiente usado en estos métodos de cromatografía, pero se
20 considera que los métodos de purificación y separación usados aquí se pueden reproducir fácilmente usando conocimientos y técnicas comunes de síntesis química.

Los instrumentos y las condiciones de medición en las mediciones de difracción de rayos X en polvo en los Ejemplos
25 son los siguientes.

Modelo de máquina: Rigaku Rint TTR-III

Portamuestras: Portamuestras no reflectante:

Muestras: cantidad apropiada

Condiciones de generación de rayos X: 50 kV, 300 mA

5 Longitud de onda: 1.54 Å (rayo de cobre K α)

Temperatura de medición: temperatura ambiente

Velocidad de escaneo: 20°/min

Intervalo de escaneo: 2 a 40°

Ancho de muestreo: 0.02°

10 Preparación de la muestra: Se recolectaron varios mg de los cristales con una espátula, se colocaron en un portamuestras no reflectante y se aplanaron con papel en polvo. A continuación, se analizó el patrón de picos en las condiciones descritas anteriormente.

15 Las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen los siguientes significados:

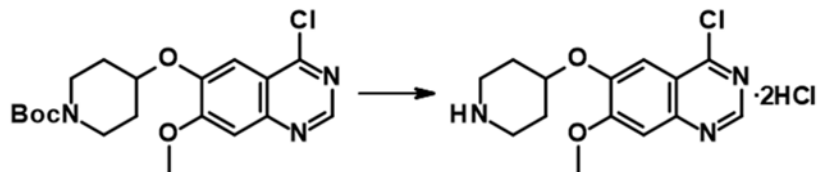
Ac: grupo acetilo, Bn: grupo bencilo, Boc: grupo terc-butoxicarbonilo, tBu: grupo terc-butilo, Cbz: grupo benciloxicarbonilo, CDCl₃: cloroformo deuterado, CD₃OD: metanol deuterado, DMSO: sulfóxido de dimetilo, Et: grupo etilo, Me: grupo metilo, Ms: grupo metansulfonilo, TMS: grupo trimetilsililo.

20

A menos que se indique lo contrario en los ejemplos de referencia y los ejemplos, hexano representa n-hexano.

25 **Ejemplo de referencia A1** Diclorhidrato de 4-cloro-7-

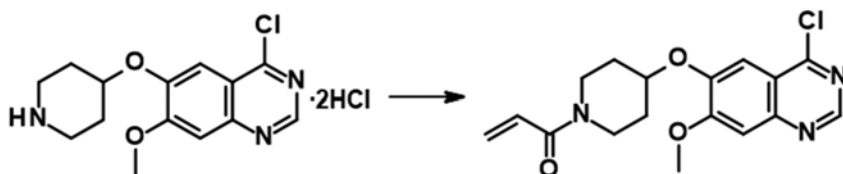
metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina



- 5 A una solución de 4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 742-746) (5.37 g, 13.6 mmol) en tetrahidrofurano (55 mL), se le añadió una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (17 mL) y la mezcla se agitó a
- 10 temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió adicionalmente una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (38 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se diluyó con hexano. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó a presión
- 15 reducida a 50°C para obtener el compuesto del título sin purificar (5.14 g).

- RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.82-2.01 (2H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 3.02-3.34 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.95-5.08 (1H, m), m), 7.52 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.71-8.96 (1H, m), 8.91 (1H, s).
- 20 MS m/z: 294 [M+H]⁺.

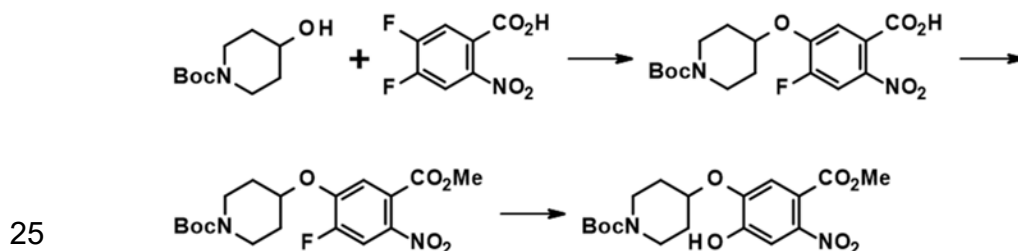
Ejemplo de referencia A2 1-{4-[(4-Cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona



A una suspensión de diclorhidrato de 4-cloro-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina (5.14 g) en diclorometano (250 mL) fabricada en el Ejemplo de referencia A1, trietilamina (7.54 mL, 54.1 mmol) se le añadió por goteo a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió por goteo una solución de cloruro de acrilóilo (1.32 mL, 16.2 mmol) en diclorometano (16.3 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se concentró azeotrópicamente con hexano para obtener el compuesto del título (4.63 g, 13.3 mmol, rendimiento en 2 pasos 97.8%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.93-2.15 (4H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 3.76-3.95 (3H, m), 4.05 (3H, s), 4.80-4.89 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.32 (1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 17.0, 10.9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.46 (1H, s), 8.88 (1H, s). MS m/z: 348 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia A3 4-[2-Hidroxi-5-(metoxycarbonil)-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido 4,5-difluoro-2-nitrobenzoico (2.03 g, 10.0 mmol) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4.03 g, 20.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL), se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 800 mg, 20.0 mmol) enfriando con hielo, y la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/L y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido 5-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-fluoro-2-nitrobenzoico como un producto crudo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de ácido 5-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-fluoro-2-nitrobenzoico en N,N-dimetilformamida (20 mL), se le añadieron yoduro de metilo (1.24 mL, 20.0 mmol) y carbonato de potasio (2.76 g, 20.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-[2-fluoro-5-(metoxycarbonil)-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un

producto crudo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de 4-[2-fluoro-5-(metoxycarbonil)-4-nitrofenoxil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en sulfóxido de dimetilo (20 mL), se le añadieron

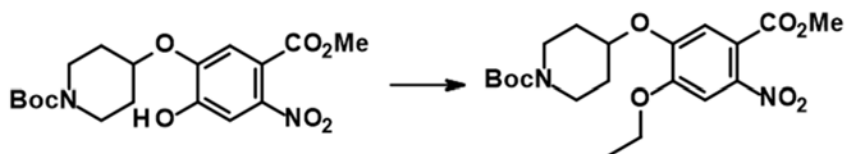
5 N-hidroxiacetamida (2.25 g, 30.0 mmol) y carbonato de potasio (6.90 g, 50.0 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. A la solución de reacción, después de dejarla enfriar, se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/L y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina

10 saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles, luego se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo, se le añadieron acetato de etilo y 2-propanol y el sólido precipitado se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título

15 (2.9 g, 7.3 mmol, 73% de rendimiento).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.76-1.79 (2H, m), 2.04-2.06 (2H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 3.84-3.88 (5H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 6.09 (1H, br s), 7.14 (1H, s), 7.49 (1H, s). MS m/z: 297 [M-Boc+H]⁺.

20 **Ejemplo de referencia A4** 4-[2-Etoxi-5-(metoxycarbonil)-4-nitrofenoxil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

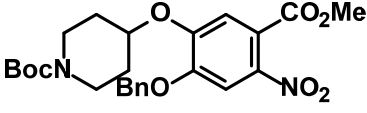
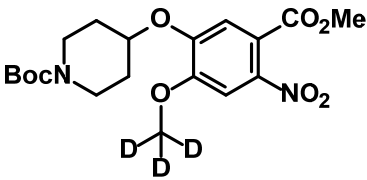


A una solución de 4-[2-hidroxi-5-(metoxycarbonil)-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (198 mg, 0.500 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL), se le añadieron yoduro de etilo (0.080 mL, 1.0 mmol) y carbonato de potasio
5 (104 mg, 0.750 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por
10 filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (210 mg, 0.494 mmol, rendimiento 99.0%).

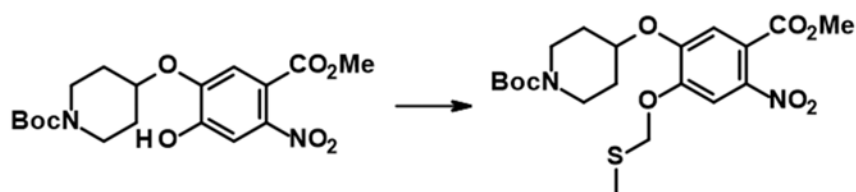
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.47 (12H, br s), 1.83 (2H, br s),
15 1.93 (2H, br s), 3.39 (2H, br s), 3.69 (2H, br s), 3.90 (3H, br s), 4.15 (2H, br s), 4.60 (1H, br s), 7.11 (1H, br s), 7.43 (1H, br s). MS m/z: 425 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos usando los correspondientes haluros de
20 alquilo.

Tabla 1

Ejemplo de referencia	Compuesto	Haluro de alquilo
5 A5	4-[2-(Benciloxi)-5-(metoxicarbonil)-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.83-1.84 (2H, m), 1.92-1.94 (2H, m), 3.36-3.38 (2H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.59-4.68 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.37-7.40 (5H, m), 7.53 (1H, s). MS m/z: 387 [M-Boc+H]⁺.	Bromuro de bencilo (agitado a 100°C)
10 A6	4-[5-(Metoxicarbonil)-2-[(²H₃)metiloxi]-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo  MS m/z: 314 [M-Boc+H]⁺.	Yoduro de netil-d ₃

Ejemplo de referencia A7 4-{5-(Metoxicarbonil)-2-
15 [(metilsulfanil)metoxi]-4-nitrofenoxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

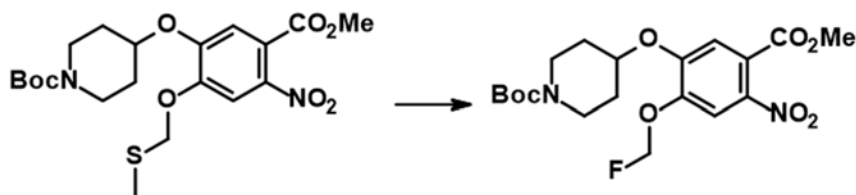


20 A una solución de 4-[2-hidroxi-5-(metoxicarbonil)-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (119 mg, 0.300 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL), se le añadieron sulfuro de clorometil metilo (0.050 mL, 0.60 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite, 24 mg, 0.60 mmol) y la mezcla se agitó
25 a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de

reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (133 mg, 0.291 mmol, rendimiento 97.1%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 1.95-1.96 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.34-3.40 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 5.28 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.57 (1H, s). MS m/z: 357 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia A8 4-[2-(Fluorometoxi)-5-(metoxycarbonil)-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

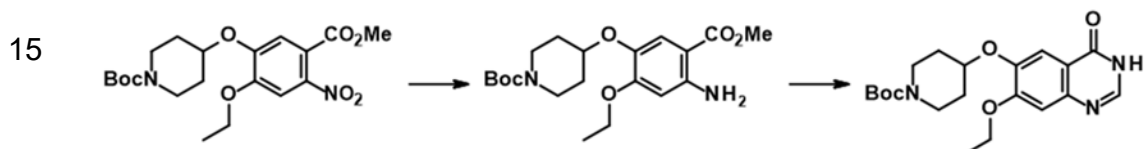


A una solución de 4-{5-(metoxycarbonil)-2-[(metilsulfanil)metoxi]-4-nitrofenoxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (133 mg, 0.291 mmol) en diclorometano (3 mL), se le añadió cloruro de sulfurilo (0.035 mL, 0.44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en diclorometano (3 mL), se le

añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (solución de tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 0.583 mL, 0.583 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (53 mg, 0.12 mmol, rendimiento del 43%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.83-1.84 (2H, m), 1.95-1.97 (2H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.64-4.65 (1H, m), 5.77 (2H, d, J = 53.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.79 (1H, s).

Ejemplo de referencia A9 4-[(7-Etoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-[2-etoxi-5-(metoxycarbonil)-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0.494 mmol) en etanol (5 mL), se le añadió paladio al 10% sobre carbono (M) húmedo (21 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-[4-amino-2-etoxi-5-(metoxycarbonil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

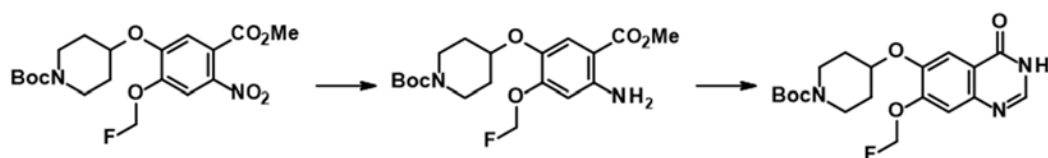
25

como un producto crudo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de 4-[4-amino-2-etoxi-5-(metoxicarbonil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 2-metoxietanol (3 mL), se le añadió acetato de formamidina (154 mg, 1.48 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A la solución de reacción, después de dejarla enfriar, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles y luego se concentró el filtrado a presión reducida. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (145 mg, 0.372 mmol, rendimiento del 75.3%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.49-1.51 (12H, br s), 1.87 (2H, br s), 1.96 (2H, br s), 3.39 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.20 (2H, br s), 4.63 (1H, br s), 7.15 (1H, br s), 7.67 (1H, br s), 7.99 (1H, br s), 10.69 (1H, br s). MS m/z: 390 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia A10 4-{[7-(Fluorometoxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-[2-(fluorometoxi)-5-(metoxicarbonil)-4-nitrofenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 0.12 mmol) en metanol (4 mL), se le



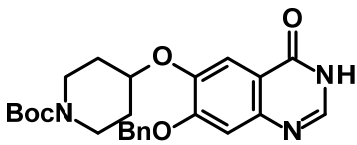
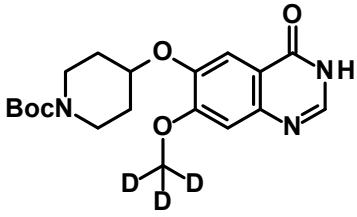
añadieron ácido acético (1 mL) y zinc (40 mg, 0.62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-[4-amino-2-(fluorometoxi)-5-(metoxicarbonil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un producto crudo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de 4-[4-amino-2-(fluorometoxi)-5-(metoxicarbonil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 2-metoxietanol (3 mL), se le añadió acetato de formamidina (39 mg, 0.37 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A la solución de reacción, después de dejarla enfriar, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (38 mg, 0.097 mmol, rendimiento 78%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, br s), 1.85 (2H, br s),

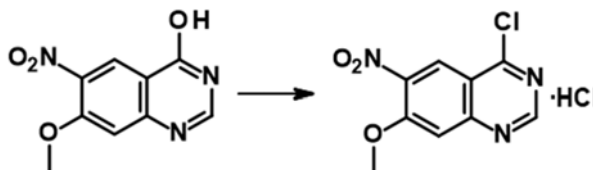
2.00 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.76 (2H, br s), 4.68 (1H, br s), 5.86 (2H, d, $J = 52.7$ Hz), 7.48 (1H, br s), 7.71 (1H, br s), 8.02 (1H, br s), 10.94 (1H, br s). MS m/z : 394 $[M+H]^+$.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 2

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
10 A11	4-[[7-(Benciloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo  RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.87-1.88 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 3.38-3.40 (2H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 4.66-4.66 (1H, m), 5.25 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.35-7.44 (6H, m), 7.68 (1H, s), 7.96 (1H, s). MS m/z: 396 $[M-tBu+H]^+$.	Ejemplo de referencia A5
15 A12	4-([7-([2H_3)Metiloxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo  RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.82-1.85 (2H, m), 2.01 (2H, br s), 3.26-3.32 (2H, m), 3.84 (2H, br s), 4.62-4.66 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.51 (1H, br s). MS m/z: 379 $[M+H]^+$.	Ejemplo de referencia A6

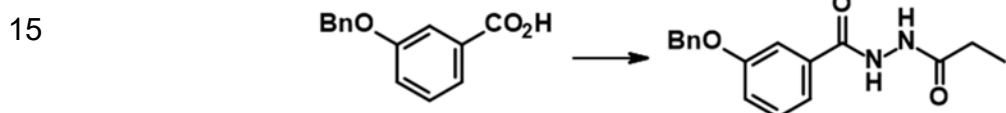
Ejemplo de referencia A13 Clorhidrato de 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinazolina



A una suspensión de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-ol (407 mg, 1.84 mmol) en cloruro de tionilo (4 mL), se le añadió N,N-dimetilformamida (0.007 mL, 0.09 mmol) y la mezcla se agitó mientras se calentaba a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico y los materiales insolubles se recogieron por filtración y luego se lavaron adicionalmente con éter dietílico. El resultante se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (381 mg, 1.38 mmol, rendimiento del 75.0%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 4.05 (3H, s), 7.45 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.54 (1H, s). MS m/z: 240 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia B1 3-(Benciloxi)-N'-propanoilbenzohidrazida



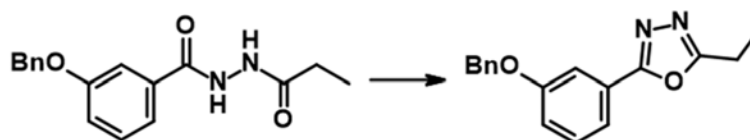
Se disolvieron ácido 3-benciloxibenzoico (2.00 g, 8.76 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (355 mg, 2.63 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL). Se añadieron propanohidrazida (772 mg, 8.76 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2.18 g, 11.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 19 horas. Después de diluir con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y solución salina y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración, el sólido obtenido se lavó con una mezcla de

solventes de acetato de etilo/hexano (1:2) para obtener el compuesto del título (2.10 g, 7.04 mmol, rendimiento del 80.3%).

5 RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.06 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.19 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.17 (2H, s), 7.21 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.32-7.36 (1H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.51-7.44 (4 H, m), 9.84 (1H, s), 10.27 (1H, s). MS m/z: 299 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia B2 2-[3-(Benciloxi)fenil]-5-etil-1,3,4-oxadiazol

10



15

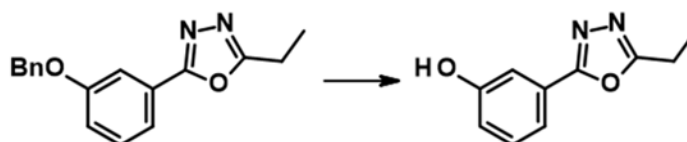
20

Se disolvió 3-(benciloxi)-N'-propanoilbenzohidrazida (2.10 g, 7.04 mmol) en diclorometano (50 mL) y se le añadieron trietilamina (1.96 mL, 14.1 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (2.01 g, 10.6 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y luego se lavó con solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1.75 g, 6.24 mmol, rendimiento 88.7%).

25

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.96 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.14 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.39-7.47 (5 H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.68-7.67 (1H, m). MS m/z: 281 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia B3 3-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol

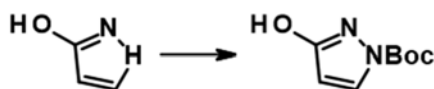


5 Se disolvió 2-[3-(benciloxi)fenil]-5-etil-1,3,4-oxadiazol (1.75 g, 6.24 mmol) en acetato de etilo (8 mL) y etanol (8 mL) y se le añadió paladio al 10% sobre carbono (M) húmedo (300 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 1.5 horas, luego el catalizador se eliminó por filtración con Celite. El filtrado se concentró y el sólido resultante se lavó con una mezcla de solventes de acetato de etilo/hexano (1:3) para obtener el compuesto del título (1.02 g, 5.36 mmol, rendimiento 85.9%).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (3H, t, J = 7.7 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.7 Hz), 6.48 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.95 (1H, s). MS m/z: 191 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia B4 3-Hidroxil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

20

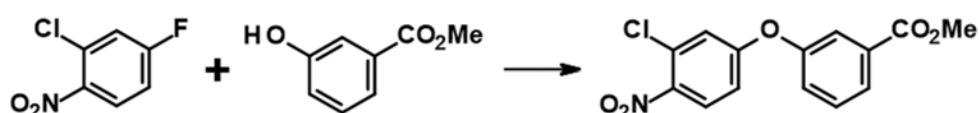


A una suspensión de 1H-pirazol-3-ol (3.00 g, 35.7 mmol) y trietilamina (7.5 mL, 54.1 mmol) en diclorometano (50 mL), una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (8.60 g, 39.4 mmol) en diclorometano (50 mL) se le añadió por goteo y

la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol). El producto obtenido se lavó adicionalmente con hexano para obtener el compuesto del título (4.90 g, 26.6 mmol, rendimiento 74.6%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.63 (9H, s), 5.90 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.82 (1H, br s). MS m/z: 129 [M-tBu+H]⁺

Ejemplo de referencia C1 3-(3-Cloro-4-nitrofenoxi)benzoato de metilo

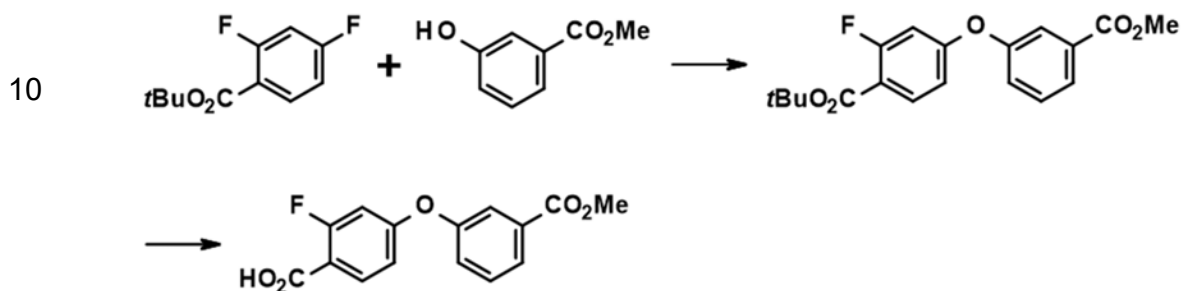


A una solución de 2-cloro-4-fluoronitrobenceno (16.1 g, 91.7 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (14.1 g, 92.5 mmol) en sulfóxido de dimetilo (100 mL), se le añadió carbonato de cesio (44.8 g, 138 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo y los materiales insolubles se filtraron con Celite y se lavaron con acetato de etilo. La solución de lavado se lavó con agua (x 3) y solución salina saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. La solución eluida se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió metanol para formar una

suspensión. El sólido se recolectó por filtración y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (27.2 g, 88.5 mmol, rendimiento 96.5%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3.94 (3H, s), 6.91-6.96 (1H, m),
 5 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.54 (1H, t, J =
 8.2 Hz), 7.73-7.76 (1H, m), 7.94-8.01 (2H, m).

Ejemplo de referencia C2 Ácido 2-fluoro-4-[3-(metoxycarbonil)fenoxi]benzoico

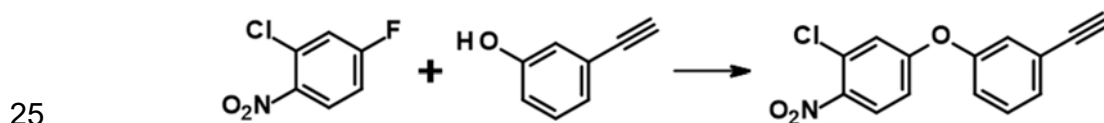


A una solución de 2,4-difluorobenzoato de terc-butilo
 15 (J. Org. Chem. 2003, 68, 770-778) (6.35 g, 29.6 mmol) y 3-
 hidroxibenzoato de metilo (4.65 g, 30.6 mmol) en sulfóxido de
 dimetilo (40 mL), se le añadió carbonato de cesio (14.5 g, 44.5
 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40°C durante
 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente mixto
 20 de acetato de etilo/hexano (1:1) y luego se pasó a través de
 un lecho corto de Celite mediante lo cual los materiales
 insolubles se separaron por filtración y se eluyeron con el
 mismo solvente mixto. La solución eluida se lavó con agua y
 solución salina saturada y la capa orgánica se concentró a
 25 presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y la fracción que contenía la sustancia objetivo se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en diclorometano (32 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (8 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se concentró azeotrópicamente dos veces mediante la adición de diclorometano. Al residuo obtenido, se le añadieron 60 mL de acetato de etilo y la mezcla se disolvió mientras se calentaba a reflujo. A la mezcla de reacción se le añadieron 120 mL de hexano y la mezcla se agitó durante 20 minutos mientras se calentaba a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió con agitación a temperatura ambiente. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo/hexano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (4.05 g, 14.0 mmol, rendimiento 80.8%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3.93 (3H, s), 6.71 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 6.78-6.84 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.75-7.77 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.01 (1H, t, J = 8.5 Hz).

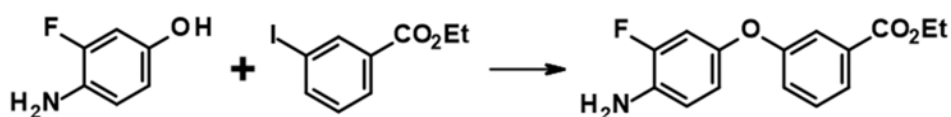
Ejemplo de referencia C3 2-Cloro-4-(3-etinilfenoxi)-1-nitrobenceno



A una solución de 2-cloro-4-fluoronitrobenceno (2.23 g, 12.7 mmol) y 3-hidroxifenilacetileno (1.50 g, 12.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (13 mL), se le añadió carbonato de potasio (2.63 g, 19.0 mmol) y la mezcla se agitó a 55°C durante 1.5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2.19 g, 8.00 mmol, rendimiento 63.1%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3.15 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.38-7.42 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 9.2 Hz).

Ejemplo de referencia C4 3-(4-Amino-3-fluorofenoxi)benzoato de etilo

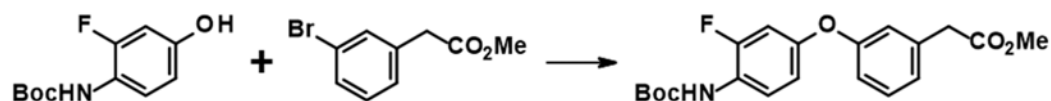


Una suspensión de 3-yodobenzoato de etilo (25.0 g, 90.6 mmol), 4-amino-3-fluorofenol (23.1 g, 181 mmol), yoduro de cobre (I) (0.89 g, 4.7 mmol), carbonato de potasio (56.3 g, 407 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.9 mL, 18 mmol) en butironitrilo (226 mL) se agitó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 86 horas. La mezcla de reacción

se diluyó con tolueno, se pasó a través de una capa de Celite y se eluyó con tolueno. La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (4.94 g, 18.0 mmol, rendimiento 19.8%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.66 (2H, br s), 4.38 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.68-6.84 (3H, m), 7.16 (1H, dt, J = 8.9, 1.8 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.61-7.63 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m).

Ejemplo de referencia C5 (3-{4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}fenil)acetato de metilo



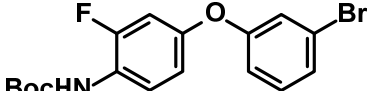
Una suspensión de 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (3.67 mL, 21.3 mmol), yoduro de cobre (I) (2.02 g, 10.6 mmol), N,N-dimetilglicina (2.21 g, 21.4 mmol), (2-fluoro-4-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo (4.83 g, 21.3 mmol) y carbonato de cesio (14.2 g, 43.5 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) se agitó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7.5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se filtró con Celite. Los materiales insolubles se lavaron con acetato de etilo y la solución de lavado combinada con el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo/hexano) y se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (5.64 g, 15.0 mmol, rendimiento 70.7%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 3.60 (2H, s), 3.70 (3H, s), 6.58 (1H, br s), 6.73-7.06 (5H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.99 (1H, br s). MS m/z: 276 [M-Boc+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizó el siguiente compuesto a partir del correspondiente halobenceno.

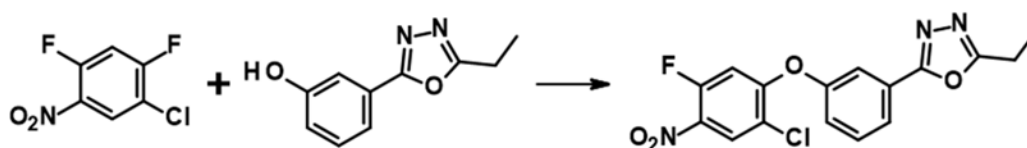
Tabla 3

10	Ejemplo de referencia	Compuesto	Halobenceno
	C6	[4-(3-Bromofenoxi)-2-fluorofenil]carbamato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 6.61 (1H, br s), 6.74-6.83 (2H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 7.10-7.12 (1H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 8.03 (1H, br s).	1-Bromo-3-yodobenceno

15

Ejemplo de referencia C7 2-[3-(2-Cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)fenil]-5-etil-1,3,4-oxadiazol

20



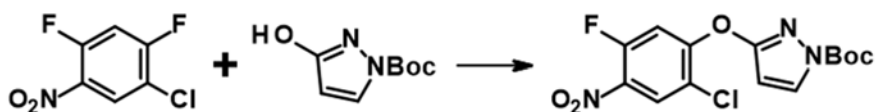
25

3-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol (250 mg, 1.31 mmol) y 5-cloro-2,4-difluoronitrobenceno (318 µL, 2.63 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 mL) y N,N-diisopropiletilamina (450 µL, 2.63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, luego se diluyó con

acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (441 mg, 1.21 mmol, rendimiento 92.2%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.78 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 364 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia C8 3-(2-Cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



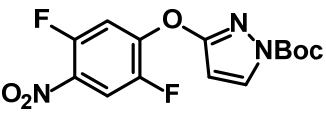
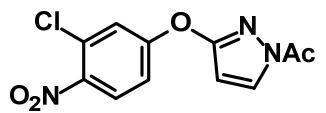
A una solución de 5-cloro-2,4-difluoronitrobenceno (6.30 g, 32.6 mmol) y 3-hidroxipirazol-1-carboxilato de terc-butilo (6.00 g, 32.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (65 mL), se le añadió carbonato de potasio (9.00 g, 65.1 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se destiló el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y recristalización (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (5.05 g,

14.1 mmol, rendimiento 43.3%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.65 (9H, s), 6.19 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 11.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 258 [M-Boc+H]⁺

5 Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes halobencenos e intermediarios.

Tabla 4

Ejemplo de referencia	Compuesto	Halobenceno
		Intermediario
10 C9	3-(2,5-Difluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo  RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ: 1.64 (9H, s), 6.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.93-8.01 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS m/z: 242 [M-Boc+H] ⁺ .	2,4,5-Trifluoronitrobenzene
		Ejemplo de referencia B4
15 C10	1-[3-(3-Chloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-il]etanona  RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ: 2.64 (3H, s), 6.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 282 [M+H] ⁺ .	2-Chloro-4-fluoronitrobenzene
		1-(3-Hidroxipirazol-1-il)etanona (WO 2015/041360 A1)

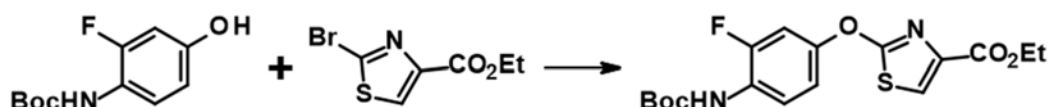
20

Ejemplo de referencia C11

2-{4-[(terc-

Butoxicarbonil) amino]-3-fluorofenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

25

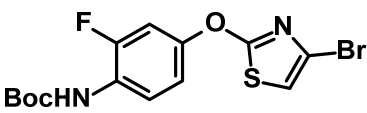


Una suspensión de (2-fluoro-4-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo (9.62 g, 42.3 mmol), 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (10.0 g, 42.4 mmol) y carbonato de cesio (20.0 g, 61.4 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se agitó a 5 60°C durante 8.5 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de 10 etilo/hexano). El producto aproximadamente purificado se suspendió con acetato de etilo/hexano (1:9) y el sólido se recolectó por filtración y se secó a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (11.2 g, 29.3 mmol, rendimiento 69.1%).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53 (9H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.69 (1H, br s), 7.04-7.16 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.06-8.23 (1H, m). MS m/z: 383 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir del bromotiazol 20 correspondiente.

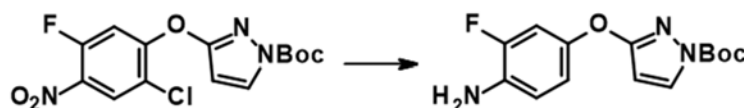
Tabla 5

Ejemplo de referencia	Compuesto	Bromotiazol
5 C12	{4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2-fluorofenil}carbamato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 6.69 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.01-7.14 (2H, m), 8.15 (1H, s). MS m/z: 389 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 391 [M(⁸¹Br)+H]⁺.	2,4-Dibromo-1,3-tiazol

Ejemplo de referencia D1 3-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-

1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

10



15

A una suspensión de 3-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (10.0 g, 28.0 mmol) en etanol (200 mL), se le añadieron trietilamina (19.4 mL, 140 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (M) húmedo (5.01 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 9.5 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de purgar con nitrógeno, el resultante se dejó a temperatura ambiente durante 12.5 horas, luego se filtró el catalizador y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (6.43 g, 21.9 mmol, rendimiento 78.4%).

20

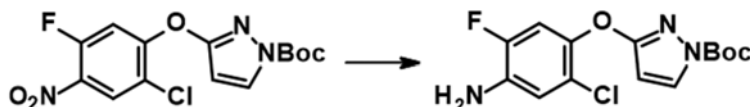
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.63 (9H, s), 3.63 (2H, br s), 5.89 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.74 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.80-6.85 (1H,

25

m), 6.91 (1H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).
MS m/z: 238 $[M-tBu+H]^+$.

Ejemplo de referencia D2 3-(4-Amino-2-cloro-5-fluorofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

5

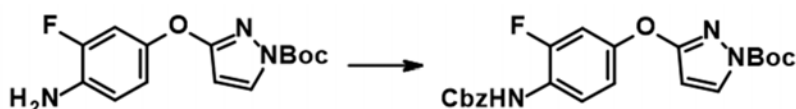


A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (6.00 g, 16.8 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y etanol (30 mL), se le
añadió platino al 5%, sulfurado, sobre carbono (1.0 g) y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas bajo
una atmósfera de hidrógeno a presión normal. El catalizador se
filtró y luego se lavó con etanol y la solución madre se
concentró para obtener el compuesto del título (pureza 98%,
5.63 g, 16.8 mmol, cuantitativo).

RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 1.62 (9H, s), 5.89 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 3.0$ Hz). MS m/z: 272 $[M-tBu+H]^+$.

Ejemplo de referencia D3 3-[(4-Amino-3-fluorofenoxi)carbonil]amino}-3-fluorofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

20



A una solución de 3-(4-amino-3-fluorofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (6.14 g, 20.9 mmol) en

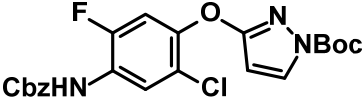
25

tetrahidrofurano (50 mL), se le añadieron carbonato de potasio (5.79 g, 41.9 mmol) y cloroformiato de bencilo (4.2 mL, 30 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se pasó a través de una almohadilla de gel de amino sílice y se eluyó con acetato de etilo. La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El resultante se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (8.15 g, 19.1 mmol, rendimiento 91.1%).

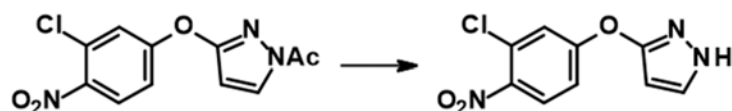
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.63 (9H, s), 5.22 (2H, s), 5.92-5.99 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.31-7.48 (5 H, m), 7.91-8.17 (2H, m). MS m/z: 450 [M+Na]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 6

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
20 D4	3-4-(((Benciloxi)carbonil)amino)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.62 (9H, s), 5.22 (2H, s), 5.97 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.87 (1H, br s), 7.14 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.35-7.43 (5H, m), 7.96 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.29 (1H, br s).	Ejemplo de referencia D2

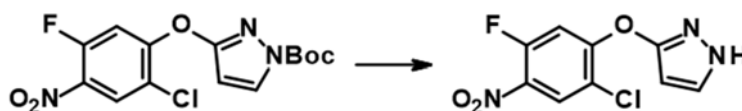
Ejemplo de referencia E1 3-(3-Cloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol



5 A una solución de 1-[3-(3-cloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-il]etanona (970 mg, 3.44 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) y metanol (7 mL), una solución acuosa 1 mol/L de hidróxido de sodio (6.9 mL, 6.9 mmol) se le añadió por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución
10 de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (pureza 95%, 871 mg, 3.44 mmol, cuantitativo).

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 6.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.64 (1H, br s). MS m/z: 240 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia E2 3-(2-Cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol
20



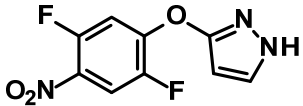
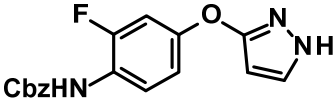
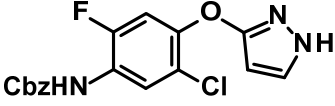
A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (9.0 g, 25 mmol) en diclorometano (18 mL), se le añadió ácido

trifluoroacético (12 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se destiló el solvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (6.36 g, 24.7 mmol, rendimiento 98%).

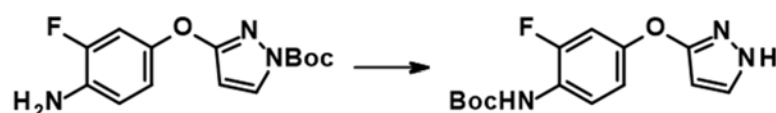
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 6.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.67 (1H, br s). MS m/z: 258 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 7

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5	E3  RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ: 6.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94-8.02 (1H, m), 9.70 (1H, br s). MS m/z: 242 [M+H] ⁺ .	Ejemplo de referencia C9
10	E4  RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ: 5.21 (2H, s), 5.89 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.74-6.98 (3H, m), 7.30-7.50 (6H, m), 8.02 (1H, s), 9.55 (1H, s). MS m/z: 328 [M+H] ⁺ .	Ejemplo de referencia D3
	E5  RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ: 5.22 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.82 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.33-7.44 (5H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, br s).	Ejemplo de referencia D4

15 **Ejemplo de referencia E6** [2-Fluoro-4-(1H-pirazol-3-iloxi)fenil]carbamato de terc-butilo



A 3-(4-amino-3-fluorofenoxi)-1H-pirazol-1-

20 carboxilato de terc-butilo (23.9 g, 81.3 mmol), se le añasió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (39.0 g, 179 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió 1-metilpiperazina (22.4 mL, 203 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

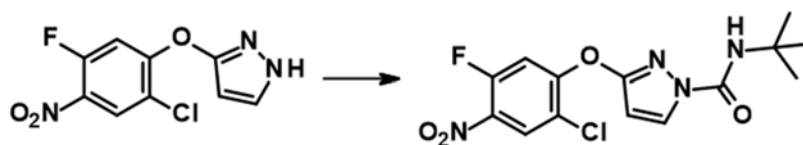
25

durante 2 horas y luego la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/L (x 2), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada.

5 La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (410 mL), luego se le añadió carbonato de potasio (1.13 g, 8.13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió con una mezcla de solvente de acetato de etilo/hexano (1:9). El sólido se recolectó por filtración y se secó a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (20.3 g, 69.3 mmol, rendimiento 85.2%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.52 (9H, s), 5.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.59 (1H, br s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, br s), 9.79 (1H, br s). MS m/z: 294 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia F1 N-terc-Butil-3-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxamida



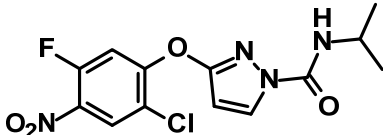
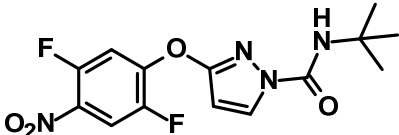
25 A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoro-4-

nitrofenoxi)-1H-pirazol (1.93 g, 7.49 mmol) en 1,2-dicloroetano (37 mL), se le añadieron trietilamina (4.15 mL, 29.9 mmol) e isocianato de terc-butilo (2.57 mL, 22.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50°C durante 2 horas, y luego se dejó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/hexano) para obtener el compuesto del título (2.39 g, 6.70 mmol, rendimiento 89.5%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 6.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.70 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 11.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz). MS m/z: 258 [M-CONHtBu+H]⁺.

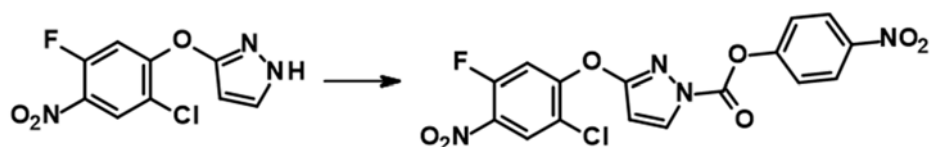
Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes intermediarios y ésteres de ácido isociánico.

Tabla 8

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
		éster de ácido isociánico
5 F2	3-(2-Cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-N-(propan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.7 Hz), 4.05-4.17 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.59 (1H, br s), 7.12 (1H, d, J = 10.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz).	Ejemplo de referencia E2
		Isocianato de isopropilo
10 F3	N-terc-Butil-3-(2,5-difluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ: 1.48 (9H, s), 6.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.69 (1H, s), 7.19-7.27 (1H, m), 7.99-8.08 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS m/z: 242 [M-CONHtBu+H] ⁺ .	Ejemplo de referencia E3
		Isocianato de terc-butilo

Ejemplo de referencia F4 3-(2-Cloro-5-fluoro-4-

nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de 4-nitrofenilo



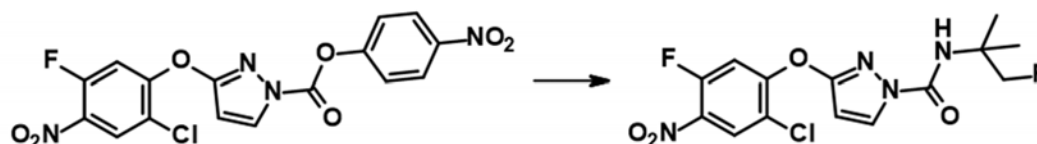
A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol (1.33 g, 5.16 mmol) en diclorometano (30 mL), se le añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (1.14 g, 5.67 mmol) y trietilamina (1.00 mL, 7.22 mmol) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de

sodio anhidro, se filtró y luego se destiló el solvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (pureza 97%, 2.26 g, 5.16 mmol, cuantitativo). El compuesto aproximadamente purificado se usó en la siguiente reacción.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 6.39 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 8.26-8.30 (2H, m), 8.34-8.39 (2H, m).

Ejemplo de referencia F5 3-(2-Cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida

10



15

20

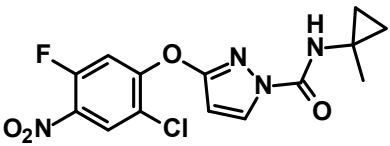
25

A una suspensión de 3-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (pureza 97%, 333 mg, 0.761 mmol) en diclorometano (12 mL), se le añadieron clorhidrato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina (106 mg, 0.831 mmol) y trietilamina (0.273 mL, 1.97 mmol) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se destiló el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (126 mg, 0.336 mmol, rendimiento 44.2%).

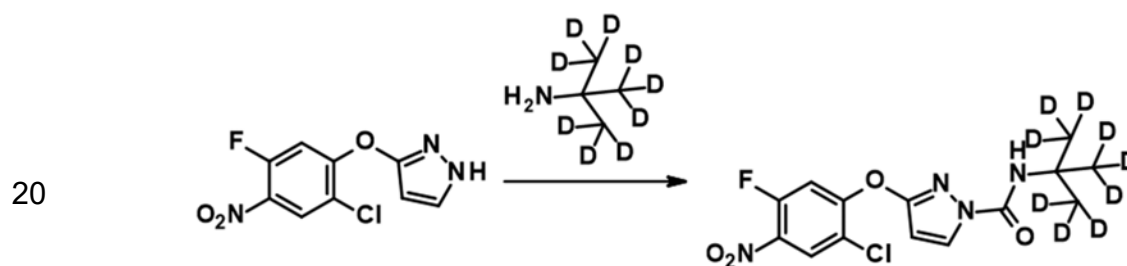
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.47 (6H, d, J = 1.8 Hz), 4.51 (2H, d, J = 47.4 Hz), 6.17 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.78 (1H, br s), 7.13 (1H, d, J = 11.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.9 Hz).

5 Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de las aminas correspondientes.

Tabla 9

Ejemplo de referencia	Compuesto	Amina
10 F6	3-(2-Cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-N-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.71-0.78 (2H, m), 0.86-0.93 (2H, m), 1.47 (3H, s), 6.16 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 8.21-8.32 (2H, m).	Clorhidrato de 1-metilciclopropilamina

15 **Ejemplo de referencia F7** 3-(2-Cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-N-[2-(²H₃)metil(²H₆)propan-2-il]-1H-pirazol-1-carboxamida



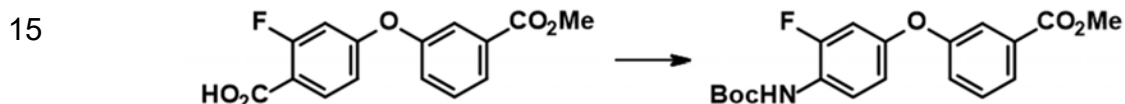
A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol (438 mg, 1.70 mmol) en cloroformo (34 mL), se le añadieron trietilamina (0.707 mL, 5.10 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (377 mg, 1.87 mmol) bajo

25

enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1.5 horas, y luego, se añadió 2-amino-2-metil-d₃-propan-1,1,1,3,3,3-d₆ (175 mg, 2.13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Después, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (148 mg, 0.405 mmol, rendimiento del 23.8%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 6.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.69 (1H, br s), 7.10 (1H, d, J = 11.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz).

Ejemplo de referencia G1 3-{4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}benzoato de metilo



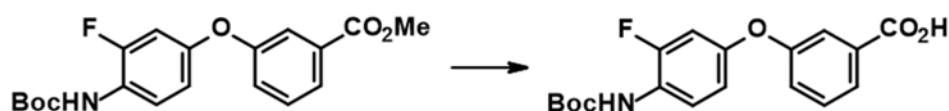
A una suspensión de ácido 2-fluoro-4-[3-(metoxycarbonil)fenoxi]benzoico (4.73 g, 16.3 mmol) en tolueno (81 mL), se le añadieron trietilamina (2.7 mL, 19.4 mmol) y difenilfosforilazida (4.2 mL, 19 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 100°C durante 45 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió alcohol terc-butílico (7.64 mL, 81.4 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (pureza 93%, 6.36 g, 16.3 mmol, cuantitativo) como purificado aproximadamente.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 3.90 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.73-6.82 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, s).

Ejemplo de referencia G2 Ácido 3-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}benzoico

10



15

20

25

A una solución de 3-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}benzoato de metilo (pureza 93%, 3.66 g, 9.39 mmol) en metanol (20 mL) y tetrahidrofurano (40 mL), se le añadió solución acuosa 1 mol/L de hidróxido de sodio (20.0 mL, 20.0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/L (20.0 mL, 20.0 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles y luego se concentró el filtrado a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con agua y hexano y luego se secó a

presión reducida para obtener el compuesto del título (2.97 g, 8.54 mmol, rendimiento 90.9%).

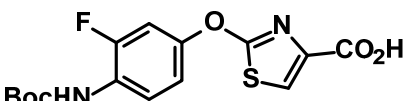
RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.46 (9H, s), 6.83-6.89 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.42-7.44 (1H, m), 7.49-7.60 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.96 (1H, s), 13.18 (1H, s).

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

10

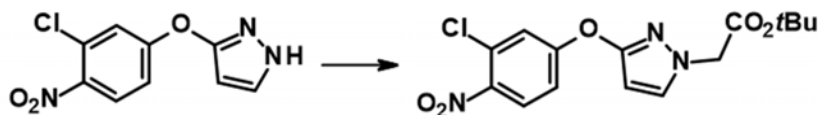
Tabla 10

15

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
G3	Ácido 2-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxílico  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.47 (9H, s), 7.14-7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.63-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, s), 9.10 (1H, s), 13.03 (1H, s). MS m/z: 355 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia C11

Ejemplo de referencia G4 [3-(3-Cloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo

20



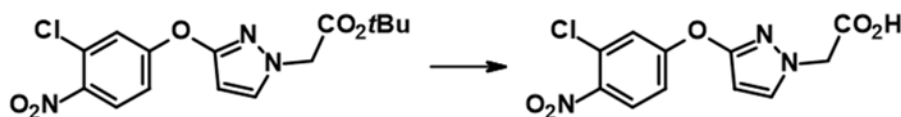
25

A una suspensión de 3-(3-cloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol (pureza 98%, 1.41 g, 5.76 mmol) y carbonato de potasio (1.63 g, 11.8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se le añadió cloroacetato de terc-butilo (1.01 mL, 7.07 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción

se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se destiló el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1.96 g, 5.53 mmol, rendimiento 96.6%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.72 (2H, s), 5.96-6.03 (1H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.95-8.00 (1H, m). MS m/z: 298 [M-tBu+H]⁺.

Ejemplo de referencia G5 Ácido [3-(3-cloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-il]acético

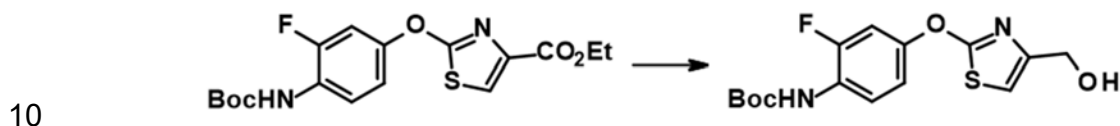


A una solución de [3-(3-cloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo (500 mg, 1.41 mmol) en diclorometano (2.0 mL), ácido trifluoroacético (3.0 mL, 39 mmol) se añadió por goteo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 horas. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, luego el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y luego el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (477 mg) aproximadamente purificado. El compuesto se usó en la siguiente reacción sin

más purificación.

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 4.92 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.42 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 9.1 Hz), 13.15 (1H, br s). MS m/z: 298 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia G6 (2-Fluoro-4-{[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]oxi}fenil)carbamato de terc-butilo

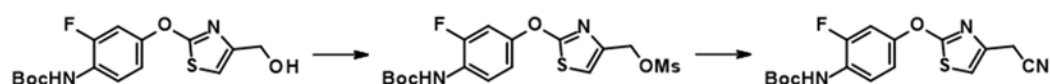


A una solución de 2-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (919 mg, 2.40 mmol) en diclorometano (12 mL), hidruro de diisobutilaluminio (solución en tolueno 1 mol/L, 9.5 mL, 9.5 mmol) se le añadió por goteo una durante 5 minutos enfriando con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 40 minutos y luego se enfrió a 0°C. Se le añadieron secuencialmente una solución de sal de Rochelle acuosa saturada y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se secó a

presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (595 mg, 1.75 mmol, rendimiento 72.7%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 2.20 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.65-6.79 (2H, m), 7.01- 7.14 (2H, m), 8.13 (1H, s). MS m/z: 341 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia G7 (4-{[4-(Cianometil)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo

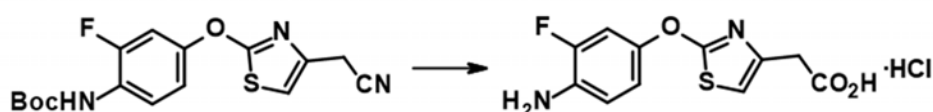


A una solución de (2-fluoro-4-{[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]oxi}fenil)carbamato de terc-butilo (595 mg, 1.75 mmol) en diclorometano (17 mL), se le añadieron trietilamina (0.315 mL, 2.27 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.260 mg, 2.27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadieron trietilamina (0.0484 mL, 0.349 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.040 mg, 0.35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se usó en el siguiente paso tal como estaba. A una solución del residuo obtenido (805 mg) en

sulfóxido de dimetilo (17 mL), se le añadió cianuro de potasio (350 mg, 5.38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y a 50°C durante 2 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2) y la capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El resultante se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (527 mg, 1.51 mmol, rendimiento 86.3%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 3.73 (2H, s), 6.55-6.76 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.98-7.14 (2H, m), 8.07-8.23 (1H, m). MS m/z: 294 [M-tBu+H]⁺.

Ejemplo de referencia G8 Clorhidrato de ácido [2-(4-amino-3-fluorofenoxi)-1,3-tiazol-4-il]acético

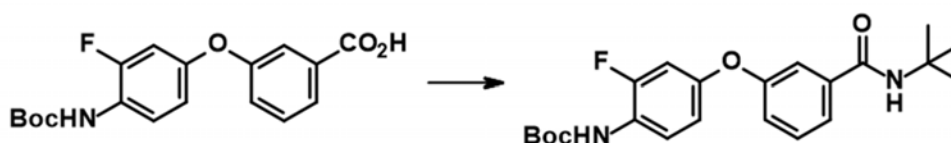


A una suspensión de 4-([4-(cianometil)-1,3-tiazol-2-il]oxi)-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo (398 mg, 1.14 mmol) en etanol (5.68 mL) y agua (1.42 mL), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 4 mol/L (1.42 mL, 5.68 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo

obtenido se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. Enfriando con hielo, la capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 mol/L (5.70 mL, 5.70 mmol) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (4 mL), se le añadió por goteo una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 mol/L (4 mL, 16 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hexano y el sólido se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con hexano y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (320 mg, 1.05 mmol, rendimiento 92.2%).

MS m/z: 269 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia H1 {4-[3-(terc-Butilcarbamoil)fenoxi]-2-fluorofenil}carbamato de terc-butilo



20

Una solución de ácido 3-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}benzoico (600 mg, 1.73 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (852 mg, 2.24 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.44 mL, 2.6

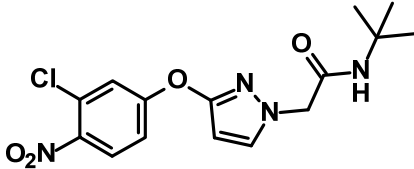
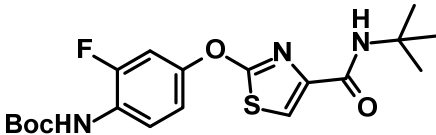
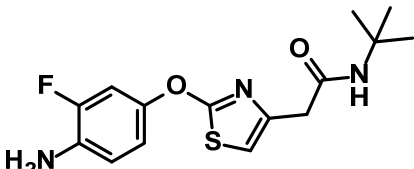
25

mmol) y terc-butilamina (0.272 mL, 2.59 mmol) en N,N-dimetilformamida (6.9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada y la capa
5 orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con un solvente mixto de acetato de etilo/hexano (1:2), se pasó a través de una capa de gel de sílice y se eluyó con el mismo solvente. La solución eluida se
10 concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (685 mg, 1.70 mmol, rendimiento del 98.5%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.53 (9H, s), 5.89 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.74-6.81 (2H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.33-7.44 (3H, m), 8.01 (1H, s).

15 Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 11

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 H2	N-terc-Butil-2-[3-(3-cloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-il]acetamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 4.61 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 353 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia G5
10 H3	(4-[[4-(terc-Butilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.54 (9H, s), 6.70 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.58 (1H, s), 8.10-8.22 (1H, m).	Ejemplo de referencia G3
15 H4	2-[2-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-1,3-tiazol-4-il]-N-terc-butylacetamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.29 (9H, s), 3.42 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.44-6.56 (2H, m), 6.74-6.82 (1H, m), 6.86-6.93 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz). MS m/z: 324 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia G8

Ejemplo de referencia H5 [4-({1-[2-(terc-

20 Butilamino)-2-oxoetil]-1H-pirazol-3-il}oxi)-5-cloro-2-fluorofenil]carbamato de bencilo



25 A una solución de {5-cloro-2-fluoro-4-[(1H-pirazol-

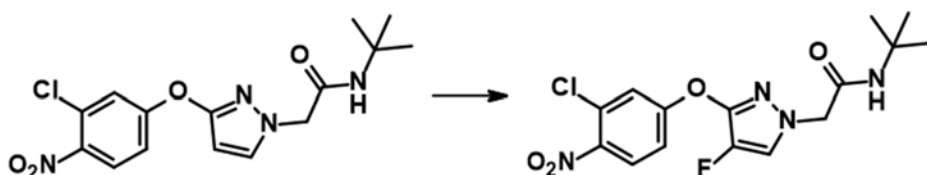
3-il)oxi]fenil}carbamato de bencilo (5.94 g, 16.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (32 mL), se le añadieron carbonato de potasio (3.4 g, 25 mmol) y N-terc-butil-2-cloroacetamida (2.95 g, 19.7 mmol) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50°C durante 2 horas. Se añadieron
 5 adicionalmente N-terc-butil-2-cloroacetamida (246 mg, 1.64 mmol) y carbonato de potasio (340 mg, 2.46 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1.5 horas. Se añadieron de nuevo N-terc-butil-2-cloroacetamida (120 mg, 0.802 mmol) y carbonato
 10 de potasio (170 mg, 1.23 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1.5 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo mediante la adición de agua y se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se
 15 destiló el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (3.06 g, 6.44 mmol, rendimiento 39.2%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.28 (9H, s), 4.53 (2H, s), 5.23
 20 (2H, s), 5.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34-7.45 (5 H, m), 8.28 (1H, br s). MS m/z: 475 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia I1 N-terc-Butil-2-[3-(3-cloro-

4-nitrofenoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]acetamida

5



A una solución de N-terc-butil-2-[3-(3-cloro-4-nitrofenoxi)-1H-pirazol-1-il]acetamida (260 mg, 0.737 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se le añadió bis(tetrafluoroborato) de N-fluoro-N'-(clorometil)trietylendiamina (784 mg, 2.21 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 7.5 horas. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y luego el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

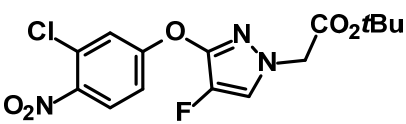
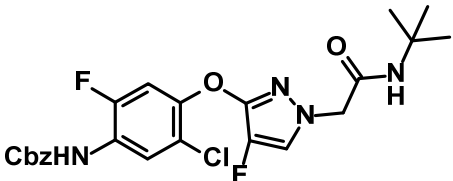
La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se destiló el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (65 mg, 0.18 mmol, rendimiento 24%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.34 (9H, s), 4.53 (2H, s), 5.74 (1H, br s), 7.13 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 371 [M+H]⁺.

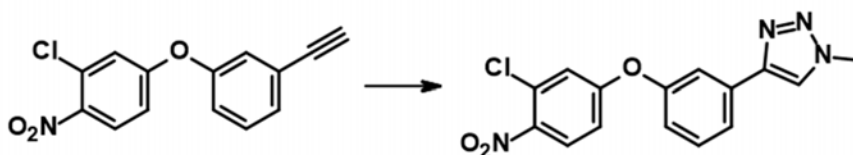
Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios

correspondientes.

Tabla 12

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5	[3-(3-Cloro-4-nitrofenoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.64 (2H, s), 7.10-7.16 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.2 Hz).	Ejemplo de referencia G4
10	[4-({1-[2-(terc-butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-5-cloro-2-fluorofenil]carbamato de bencilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.29 (9H, s), 4.42-4.49 (2H, m), 5.23 (2H, s), 5.80-5.85 (1H, m), 6.82-6.86 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.33-7.44 (6H, m), 8.31 (1H, br s). MS m/z: 493 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia H5

15 **Ejemplo de referencia J1** 4-[3-(3-Cloro-4-nitrofenoxi)fenil]-1-metil-1H-1,2,3-triazol



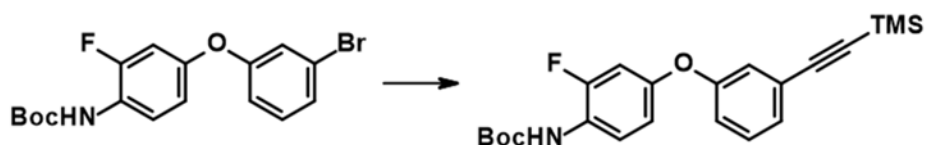
20 A una solución de 2-cloro-4-(3-etinilfenoxi)-1-nitrobenceno (700 mg, 2.56 mmol) en acetonitrilo (13 mL), azida de sodio (333 mg, 5.12 mmol), yodometano (0.287 mL, 4.60 mmol) y yoduro de cobre (I) (487 mg, 2.56 mmol) se le añadieron secuencialmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

25 durante 2 horas, a 45°C durante 4 horas y luego se dejó a

temperatura ambiente durante 6 días. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (547 mg, 1.65 mmol, rendimiento 64.7%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4.17 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47-7.53 (1H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.70 (1H, re, J = 7.9 Hz), 7.78 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 9.2 Hz). MS m/z: 331 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia J2 (2-Fluoro-4-{3-
15 [(trimetilsilil)etinil]fenoxi}fenil)carbamato de terc-butilo

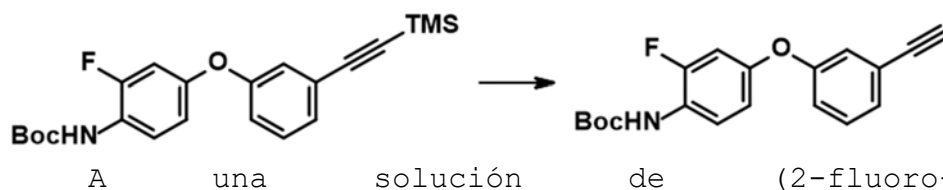


A una solución de [4-(3-bromofenoxi)-2-fluorofenil]carbamato de terc-butilo (1.16 g, 3.03 mmol) en trietilamina (6 mL), se le añadieron trimetilsililacetileno (0.63 mL, 4.6 mmol), yoduro de cobre (I) (58 mg, 0.30 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (213 mg, 0.303 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 1.5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a
25 temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se

filtraron los materiales insolubles. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (649 mg, 1.62 mmol, rendimiento 53.5%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.24 (9H, s), 1.53 (9H, s), 6.58 (1H, br s), 6.74-6.81 (2H, m), 6.94-6.98 (1H, m), 7.03- 7.05 (1H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 8.00 (1H, br s).

Ejemplo de referencia J3 [4-(3-Etinilfenoxi)-2-fluorofenil]carbamato de terc-butilo



[(trimetilsilil)etinil]fenoxi}fenil)carbamato de terc-butilo (648 mg, 1.62 mmol) en diclorometano (5 mL) y metanol (5 mL), se le añadió carbonato de potasio (112 mg, 0.810 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo mediante la adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (471 mg, 1.44 mmol, rendimiento 88.7%).

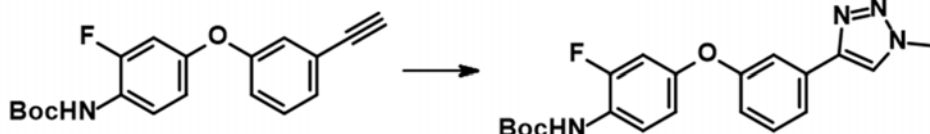
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, d, J = 1.2 Hz), 6.59 (1H,

br s), 6.74-6.83 (2H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 8.01 (1H, br s).

Ejemplo de referencia J4 {2-Fluoro-4-[3-(1-metil-1H-

1,2,3-triazol-4-il)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo

5



A una suspensión de [4-(3-etinilfenoxi)-2-

fluorofenil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.458 mmol) en metanol (6 mL) y agua (2.5 mL), se le añadieron azida de sodio

10 (60 mg, 0.92 mmol), yodometano (0.051 mL, 0.82 mmol), carbonato de potasio (95 mg, 0.69 mmol), sulfato de cobre (II)

pentahidratado (23 mg, 0.092 mmol), L-ascorbato de sodio (36 mg, 0.18 mmol) y piridina (0.018 mL, 0.22 mmol) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de

15 reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución

salina saturada secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

20 en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para

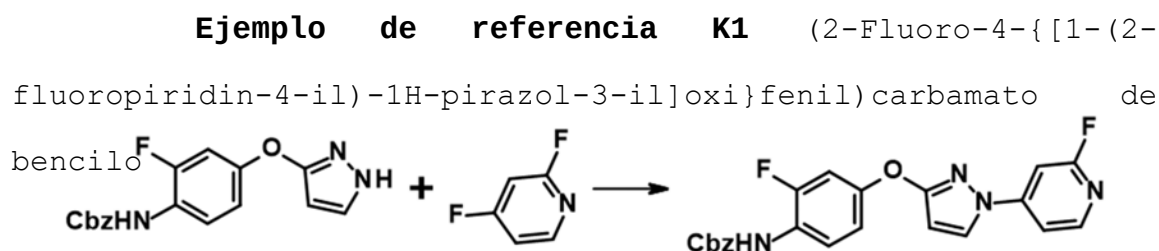
obtener el compuesto del título (33 mg, 0.086 mmol, rendimiento

del 19%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 4.14 (3H, s), 6.59

(1H, br s), 6.78-6.86 (2H, m), 6.94-6.98 (1H, m), 7.36- 7.44

25 (2H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, br s).



5

A una solución de [2-fluoro-4-(1H-pirazol-3-iloxi)fenil]carbamato de bencilo (839 mg, 2.56 mmol) y 2,4-difluoropiridina (365 mg, 3.17 mmol) en sulfóxido de dimetilo (13 mL), se le añadió carbonato de cesio (2.11 g, 6.48 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. Se filtraron los materiales insolubles y se eluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo. La solución eluida se lavó con agua y solución salina saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (924 mg, 2.19 mmol, rendimiento 85.4%).

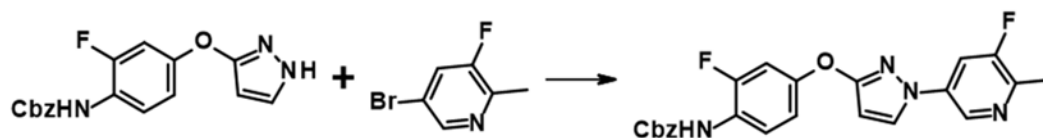
20

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 5.23 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.85 (1H, br s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.34-7.44 (6H, m), 7.92 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.10 (1H, br s), 8.22 (1H, d, J = 6.1 Hz). MS m/z: 423 [M+H]⁺.

25

Ejemplo de referencia K2 (2-Fluoro-4-{[1-(5-fluoro-

6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}fenil)carbamato de bencilo

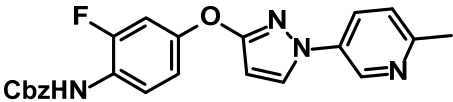


Una suspensión de [2-fluoro-4-(1H-pirazol-3-iloxi)fenil]carbamato de bencilo (201 mg, 1.63 mmol), yoduro de cobre (I) (62.8 mg, 0.330 mmol), 5-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (178 mg, 0.936 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.096 mL, 0.61 mmol) y carbonato de potasio (230 mg, 2.21 mmol) en tolueno (6.0 mL) se agitó durante la noche en un baño de aceite a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se pasó a través de un lecho de gel de sílice y un lecho de Celite y se eluyó con acetato de etilo. La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (86.0 mg, 0.197 mmol, rendimiento 32.1%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2.55 (3H, d, J = 2.5 Hz), 5.23 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.82 (1H, br s), 6.96-7.06 (2H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.69 (1H, dd, J = 10.1, 2.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.59 (1H, d, J = 1.8 Hz).

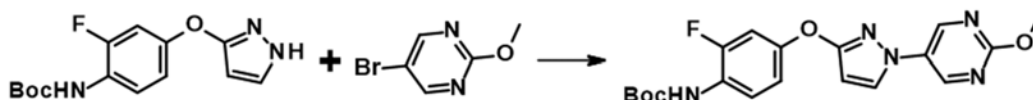
Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes compuestos de bromo.

Tabla 13

Ejemplo de referencia	Compuesto	Compuesto bromo
5 K3	(2-Fluoro-4-[[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi]fenil)carbamato de bencilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2.59 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.81 (1H, br s), 6.94-7.05 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.06 (1H, br s), 8.78 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS m/z: 419 [M+H]⁺.	5-Bromo-2-metilpiridina

Ejemplo de referencia K4 (2-Fluoro-4-[[1-(2-

10 metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-3-il]oxi]fenil)carbamato de terc-butilo



Una solución de [2-fluoro-4-(1H-pirazol-3-iloxi)fenil]carbamato de terc-butilo (193 mg, 0.657 mmol), 5-bromo-2-metoxipirimidina (188 mg, 0.993 mmol), N,N-dimetilglicina (72.8 mg, 0.706 mmol), yoduro de cobre (I) (64.4 mg, 0.338 mmol) y carbonato de potasio (267 mg, 1.93 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

15

20

25

en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (48.2 mg, 0.120 mmol, rendimiento 18.3%).

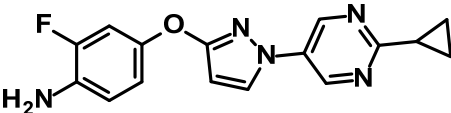
5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 4.07 (3H, s), 6.02-6.07 (1H, m), 6.57-6.66 (1H, m), 6.94-7.06 (2H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.04 (1H, br s), 8.80 (2H, s). MS m/z: 402 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes compuestos de bromo.

10

Tabla 14

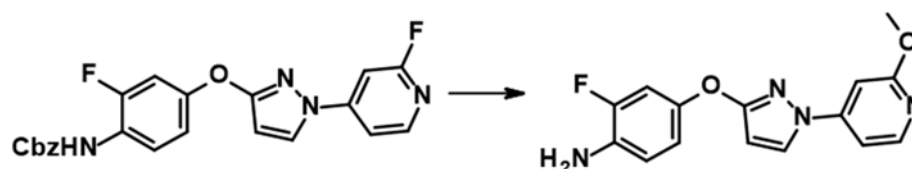
15

Ejemplo de referencia	Compuesto	Compuesto bromo
K5	4-[[1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirazol-3-il]oxi]-2-fluoroanilina  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.03-1.21 (4H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 3.65 (2H, br s), 6.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.83-6.89 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 11.6, 3.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (2H, s). MS m/z: 312 [M+H]⁺.	5-Bromo-2-ciclopropilpirimidina

20

Ejemplo de referencia K6

2-Fluoro-4-{[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilina



25

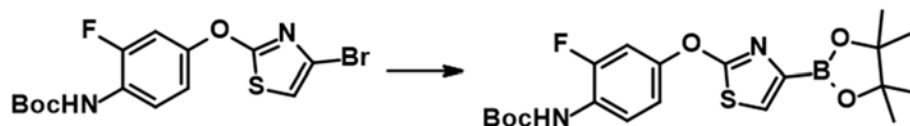
A una solución mixta de (2-fluoro-4-{[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}fenil) carbamato de bencilo (304 mg, 0.719 mmol) en metanol (3 mL) y

tetrahidrofurano (3 mL), se le añadió una solución metanólica de metóxido de sodio al 28% (0.425 mL, 2.16 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción, se le añadió hidrazina monohidratado (0.4 mL, 8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L (2.0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70°C durante 9 horas. Después de que la mezcla de reacción se volvió a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 8-9 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/L, y la mezcla se diluyó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (165 mg, 0.548 mmol, rendimiento 76.3%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3.65 (2H, s), 3.97 (3H, s), 5.99 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.84-6.89 (1H, m), 6.93-6.99 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 5.8, 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.5 Hz). MS m/z: 301 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia L1 (2-Fluoro-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol-2-

il]oxi}fenil)carbamato de terc-butilo

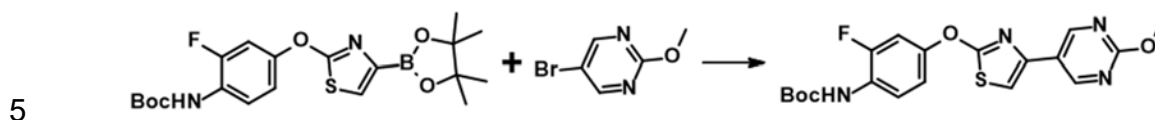


Una suspensión de {4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-
 5 2-fluorofenil}carbamato de terc-butilo (3.10, 7.96 mmol),
 aducto en diclorometano de dicloruro de [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (650 mg, 0.796
 mmol), acetato de potasio (2.36 g, 24.1 mmol) y
 bis(pinacolato)diboro (2.44 g, 9.61 mmol) en 1,4-dioxano (60
 10 mL) se agitó a 90°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se
 diluyó mediante la adición de acetato de etilo, se filtró con
 Celite y se eluyó con acetato de etilo. La solución eluida se
 concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó
 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de
 15 etilo/hexano). Al producto aproximadamente purificado, se le
 añadió hexano para formar una suspensión. La suspensión se dejó
 en reposo y luego se decantó para separar el hexano, y el
 sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto
 del título (2.47 g, 5.65 mmol, rendimiento 71.0%).

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.34 (12 H, s), 1.53 (9H, s), 6.65
 (1H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.09 (1H, s).

Ejemplo de referencia L2

(2-Fluoro-4-{[4-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}fenil)carbamato de terc-butilo



Una suspensión de (2-fluoro-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}fenil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 0.917 mmol), 5-bromo-2-metoxipirimidina (209 mg, 1.10 mmol), carbonato de cesio (907 mg, 2.78 mmol) y aducto en diclorometano de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (75.4 mg, 0.0923 mmol) se agitó en agua (0.50 mL) y 1,2-dimetoxyetano (10.0 mL) a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró con Celite y se eluyó con acetato de etilo. La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (314 mg, 0.750 mmol, rendimiento 81.8%).

10

15

20

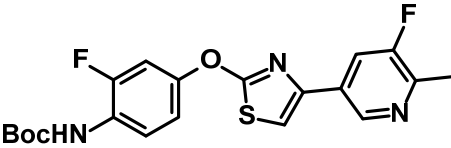
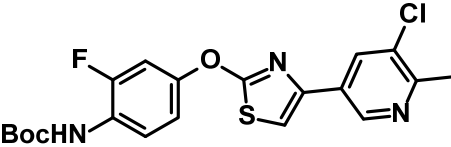
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 4.05 (3H, s), 6.70 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 8.09-8.23 (1H, m), 8.90 (2H, s). MS m/z: 419 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes

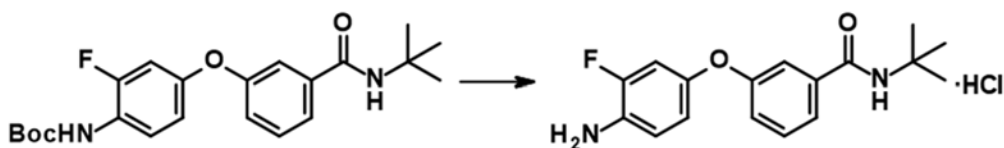
25

compuestos de bromo.

Tabla 15

Ejemplo de referencia	Compuesto	Compuesto bromo
5 L3	(2-Fluoro-4-[[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]fenil)carbamato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.54 (3H, d, J = 3.1 Hz), 6.71 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 8.09-8.22 (1H, m), 8.71 (1H, s). MS m/z: 420 [M+H]⁺.	5-Bromo-3-fluoro-2-metilpiridina
10 L4	(2-Fluoro-4-[[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]fenil)carbamato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.64 (3H, s), 6.72 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.10-7.19 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.10-8.23 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 2.5 Hz).	5-Bromo-3-cloro-2-metilpiridina

15 **Ejemplo de referencia M1** Clorhidrato de 3-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-terc-butilbenzamida



20 A una suspensión de {4-[3-(terc-butylcarbamoyl)fenoxi]-2-fluorofenil}carbamato de terc-butilo (685 mg, 1.70 mmol) en etanol (10 mL), una solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol) se le añadió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a

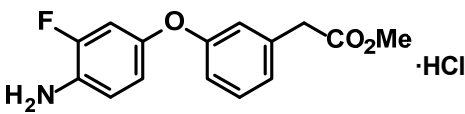
25

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron tolueno y etanol al residuo obtenido, y luego la mezcla se concentró a presión reducida para solidificar. Al residuo obtenido se le añadió éter dietílico para formar una suspensión. La suspensión se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (pureza 86.0%, 619 mg, 1.57 mmol, rendimiento 92.2%) purificado aproximadamente.

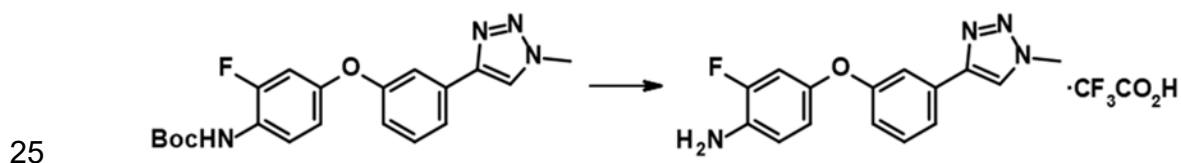
RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.35 (9H, s), 6.74 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 6.90-7.29 (3H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, s).

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 16

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
M2	Clorhidrato de acetato de [3-(4-amino-3-fluorofenoxi)fenil]metilo  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 3.61 (3H, s), 3.70 (2H, s), 6.77-6.85 (1H, m), 6.87-7.09 (4H, m), 7.16-7.40 (2H, m). MS m/z: 276 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia C5

Ejemplo de referencia M3 Trifluoroacetato de 2-fluoro-4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) fenoxi]anilina

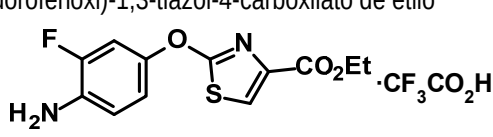


A una solución de {2-fluoro-4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo (33 mg, 0.086 mmol) en diclorometano (1.5 mL), se le añadió por goteo ácido trifluoroacético (0.5 mL, 7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (pureza 92%, 37 mg, cuantitativo). El compuesto aproximadamente purificado se usó en la siguiente reacción.

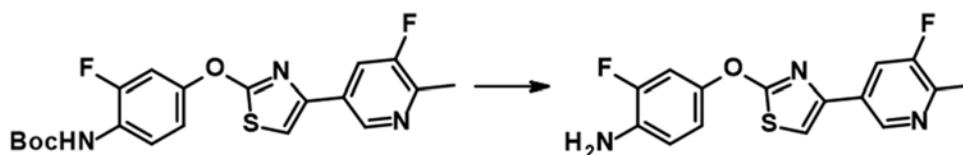
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 4.17 (3H, s), 6.69-6.86 (3H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, s).

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 17

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
M4	2-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo  MS m/z: 283 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia C11

Ejemplo de referencia M5 2-Fluoro-4-{[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}anilina

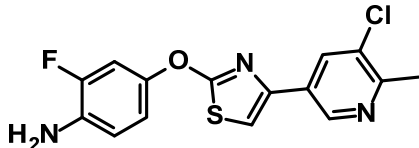


A una solución de (2-fluoro-4-{[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}fenil)carbamato de terc-butilo (279 mg, 0.666 mmol) en diclorometano (10 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción de la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para inactivar y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (189 mg, 0.591 mmol, rendimiento 88.8%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2.54 (3H, d, J = 2.5 Hz), 3.78 (2H, br s), 6.81 (1H, t, J = 9.2 Hz), 6.95-6.99 (1H, m), 7.03 -7.09 (2H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.72 (1H, t, J = 1.5 Hz). MS m/z: 320 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 18

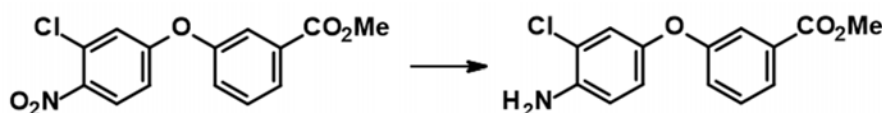
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 M6	2-Fluoro-4-[[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]anilina  RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ: 2.64 (3H, s), 3.79 (2H, br s), 6.78-6.85 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz).	Ejemplo de referencia L4

Ejemplo de referencia N1

3-(4-Amino-3-

clorofenoxi)benzoato de metilo

10



15

A una mezcla de 3-(3-cloro-4-nitrofenoxi)benzoato de metilo (6.59 g, 21.4 mmol) y polvo de hierro (4.78 g, 85.7 mmol) en etanol (36 mL), agua (30 mL) y tetrahidrofurano (54 mL), se le añadió cloruro de amonio (119 mg, 2.23 mmol) mientras se agitaba a 90°C y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de Celite y un lecho de gel de amino sílice y se eluyó con etanol. La solución eluida se concentró a presión reducida. El residuo

20 obtenido se diluyó mediante la adición de acetato de etilo, se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. La solución eluida se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (pureza del 95%, 6.26 g, 21.4 mmol, cuantitativo) aproximadamente purificado.

25

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3.89 (3H, s), 3.97 (2H, br s), 6.74-

6.85 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.13–7.16 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.54–7.58 (1H, m), 7.71–7.74 (1H, m). MS m/z : 278 $[M+H]^+$.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 19-1

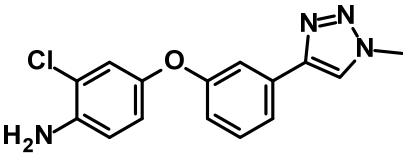
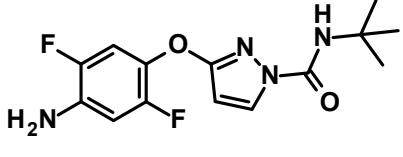
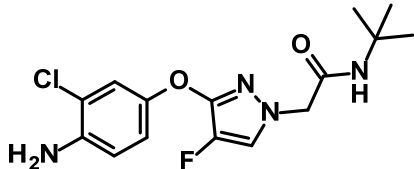
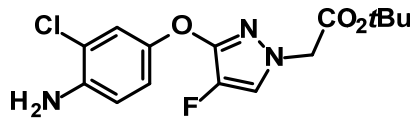
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
10 N2	2-Cloro-4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi]anilina  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3.95 (2H, br s), 4.14 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.33–7.40 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.71 (1H, s). MS m/z: 301 $[M+H]^+$.	Ejemplo de referencia J1
15 N3	3-(4-Amino-2,5-difluorofenoxi)-N-terc-butil-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 3.77 (2H, br s), 5.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.56–6.65 (1H, m), 6.75 (1H, br s), 6.91–7.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS m/z: 212 $[M-CONHtBu+H]^+$.	Ejemplo de referencia F3

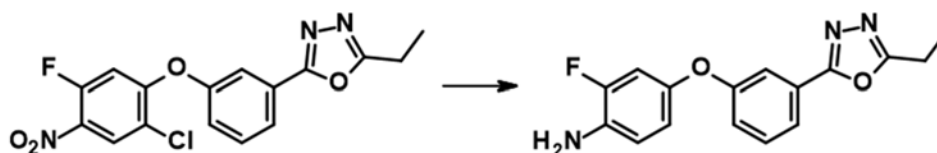
Tabla 19-2

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 N4	2-[3-(4-Amino-3-clorofenoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-N-terc-butil acetamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.92 (2H, s), 4.45 (2H, br s), 5.93 (1H, br s), 6.69-6.76 (1H, m), 6.87-6.94 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m). MS m/z: 341 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia I1
10 N5	[3-(4-Amino-3-clorofenoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 3.89 (2H, br s), 4.58 (2H, s), 6.69-6.75 (1H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m). MS m/z: 342 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia I2

Ejemplo de referencia N6 4-[3-(5-Etil-1,3,4-

oxadiazol-2-il) fenoxi]-2-fluoroanilina

15



Se disolvió 2-[3-(2-cloro-5-fluoro-4-

nitrofenoxi)fenil]-5-etil-1,3,4-oxadiazol (441 mg, 1.21 mmol)

20

en etanol (6 mL) y se le añadieron 10% de paladio sobre carbono

(M) húmedo (100 mg, 1.88 mmol) y trietilamina (498 µL, 6.06

mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a

presión normal a 50°C durante 5 horas, luego el catalizador se

eliminó por filtración con Celite. El filtrado se concentró y

25

luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

silíce (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (292 mg, 0.976 mmol, rendimiento 80.5%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J = 7.7 Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.7 Hz), 3.66 (2H, br s), 6.71 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 6.76-6.82 (2H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.2 Hz). MS m/z: 300 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 20-1

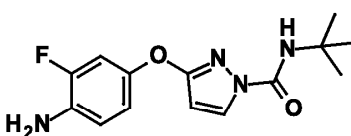
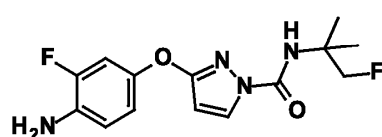
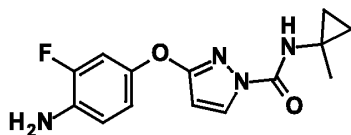
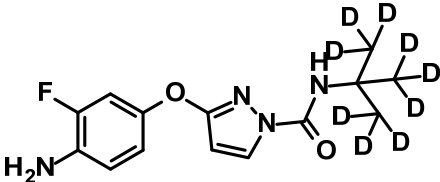
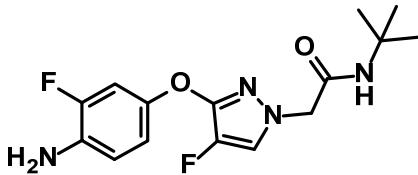
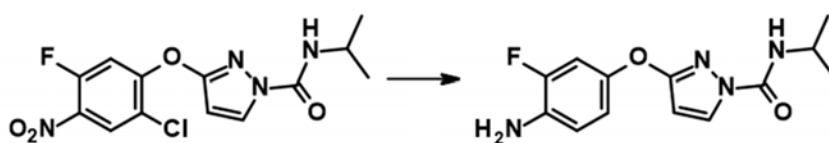
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermedio-diario
N7	3-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-N-terc-butil-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 3.65 (2H, br s), 5.84 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.73-6.83 (3H, m), 6.88 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 293 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia F1
N8	3-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (6H, d, J = 1.8 Hz), 3.66 (2H, br s), 4.51 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.86 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.73-6.82 (2H, m), 6.84-6.92 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 311 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia F5
N9	3-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-N-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.68-0.77 (2H, m), 0.85-0.98 (2H, m), 1.47 (3H, s), 3.59-3.78 (2H, m), 5.89 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.74-6.85 (2H, m), 6.87-6.94 (1H, m), 7.13 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 194 [M-C₅H₈NO+H]⁺.	Ejemplo de referencia F6

Tabla 20-2

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 N10	3-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-N-[2-(²H₃)metil (²H₆)propan-2-il]-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3.66 (2H, br s), 5.84 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.73-6.84 (3H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 302 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia F7
10 N11	2-[3-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-4-fluoro-1H-pirazol-1-il]-N-terc-butilacetamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.60 (2H, br s), 4.45 (2H, s), 5.94 (1H, br s), 6.70-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 4.3 Hz). MS m/z: 325 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia I3

Ejemplo de referencia N12

15 3-(4-Amino-3-fluorofenoxi)-N-(propan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida



20 A una solución mixta de 3-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenoxi)-N-(propan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida (157 mg, 0.458 mmol) en etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL), se le añadió paladio al 10% sobre carbón en polvo (producto acuoso) Tipo K (N.E. CHEMCAT CORPORATION) (60 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora

25 en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se añadió

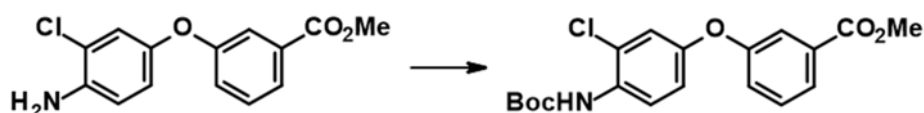
adicionalmente paladio al 10% sobre carbón en polvo (producto acuoso) Tipo K (N.E. CHEMCAT CORPORATION) (40 mg) y la mezcla se agitó a 45°C durante 10 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Además, se añadió paladio al 10% sobre carbón en polvo (producto acuoso) Tipo K (N.E. CHEMCAT CORPORATION) (40 mg) y la mezcla se agitó a 45°C durante 2.5 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió etanol (3 mL), tetrahidrofurano (3 mL), paladio al 10% sobre carbón en polvo (producto acuoso) Tipo K (N.E. CHEMCAT CORPORATION) (60 mg) y la mezcla se agitó a 45°C durante 7 horas en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Además, se añadió paladio al 10% sobre carbón en polvo (producto acuoso) Tipo K (N.E. CHEMCAT CORPORATION) (40 mg) y la mezcla se agitó a 45°C durante 3.5 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La solución de reacción se filtró y luego se lavó con etanol. La solución madre se concentró a presión reducida y luego se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de amino sílice (diclorometano/hexano) para obtener el compuesto del título (76 mg, 0.27 mmol, rendimiento 60%).

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.66 (2H, br s), 4.04-4.14 (1H, m), 5.86 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.64-6.71 (1H, m), 6.73-6.82 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz). MS m/z: 279 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 01 3-{4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-clorofenoxi}benzoato de metilo

10



15

Una mezcla de 3-(4-amino-3-clorofenoxi)benzoato de metilo (pureza 97%, 13.9 g, 48.7 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (22.0 g, 101 mmol) se agitó a 50°C durante 5 horas y a 90°C durante 3 horas. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (9.87 g, 26.1 mmol, rendimiento 53.6%).

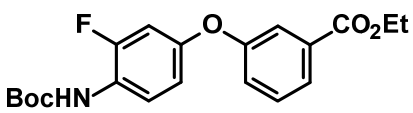
20

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-6.93 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 9.2 Hz).

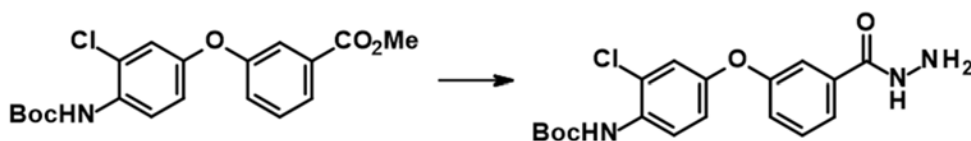
25 Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios

correspondientes.

Tabla 21

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 O2	3-{4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}benzoato de etilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.53 (9H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.60 (1H, br s), 6.73-6.83 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94-8.11 (1H, m). MS m/z 320 [M-tBu+H]⁺.	Ejemplo de referencia C4

10 **Ejemplo de referencia 03** {2-Cloro-4-[3-(hidrazinilcarbonil)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo

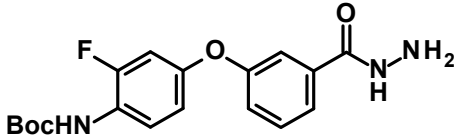


15 A una suspensión de 3-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-clorofenoxi}benzoato de metilo (2.81 g, 7.44 mmol) en etanol (24.8 mL), se le añadió hidrazina monohidratada (1.8 mL, 37 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó mientras se calentaba a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2.53 g, 6.69 mmol, rendimiento 90.0%).

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 4.08 (2H, s), 6.85-7.16 (4 H, m), 7.30-7.49 (4 H, m), 8.13 (1H, d, J = 9.1 Hz).
25 MS m/z: 378 [M+H]⁺.

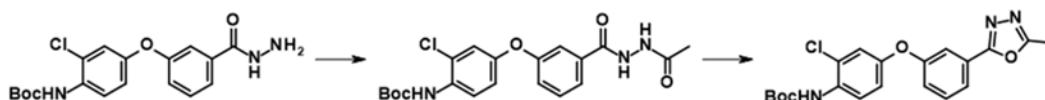
Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 22

5	Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
10	O4	{2-Fluoro-4-[3-(hidrazinilcarbonil)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 4.08 (2H, br s), 6.61 (1H, br s), 6.75-6.84 (2H, m), 7.08-7.48 (5H, m), 7.94-8.11 (1H, m). MS m/z 306 [M-tBu+H]⁺.	Ejemplo de referencia O2

Ejemplo de referencia 05 {2-Cloro-4-[3-(5-metil-

1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo



15 A una solución de {2-cloro-4-[3-(hidrazinilcarbonil)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo (506 mg, 1.34 mmol) y trietilamina (0.28 mL, 2.0 mmol) en diclorometano (14 mL), cloruro de acetilo (0.128 mL, 1.81 mmol) se le añadió por goteo a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante

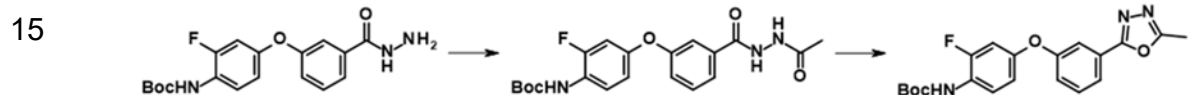
20 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para apagar la reacción y la mezcla se diluyó con agua y luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los materiales insolubles se filtraron y luego el

25 filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido,

se le añadieron cloruro de p-toluensulfonilo (0.33 g, 1.7 mmol), trietilamina (0.28 mL, 2.0 mmol) y diclorometano (6.7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (289 mg, 0.718 mmol, rendimiento 53.6%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.61 (3H, s), 6.87-7.01 (2H, m), 7.05-7.17 (2H, m), 7.46 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.56 a 7.60 (1H, m), 7.75 a 7.81 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 402 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 06 {2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo



A una suspensión de {2-fluoro-4-[3-(hidrazinilcarbonil)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo (15.8 g, 43.6 mmol) en diclorometano (145 mL), se le añadió anhídrido acético (4.33 mL, 45.8 mmol) por goteo a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se separaron la capa orgánica y la capa acuosa. Después, la capa acuosa se extrajo con un solvente mixto de diclorometano/metanol (9:1). Las capas orgánicas se

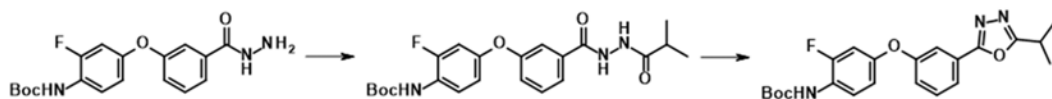
25

combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se pasaron a través de una almohadilla de gel de amino sílice y se eluyeron con el mismo solvente mixto. La solución eluida se concentró a presión reducida. Al (4-{3-[(2-
5 acetilhidrazinil)carbonil]fenoxi}-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo obtenido (17.1 g) como fue purificado aproximadamente, se le añadieron trietilamina (12 mL, 87 mmol), cloruro de p-toluensulfonilo (12.5 g, 65.4 mmol) y diclorometano (220 mL), y la solución de reacción se agitó a
10 temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se separaron la capa orgánica y la capa acuosa. Después, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se pasó a través de una almohadilla de gel de amino sílice y
15 se eluyó con diclorometano. La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (14.9 g, 38.8 mmol, rendimiento 88.9%).

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.61 (3H, s), 6.62 (1H, br s), 6.78-6.87 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.96-8.13 (1H, m). MS m/s 386 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 07 (2-Fluoro-4-{3-[5-
25 (propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenoxi}fenil)carbamato

de terc-butilo



A una solución de {2-fluoro-4-[3-(hidrazinilcarbonyl)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo (318 mg, 0.881 mmol) y trietilamina (0.244 mL, 1.76 mmol) en diclorometano (9 mL), cloruro de isobutilo (0.139 mL, 1.32 mmol) se le añadió enfriando con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se añadieron trietilamina (0.366 mL, 2.64 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (250 mg, 1.31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de etilo/hexano). El resultante se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (196 mg, 0.474 mmol, rendimiento 53.8%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.53 (9H, s), 3.21-3.33 (1H, m), 6.61 (1H, br s), 6.77-6.87 (2H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.76-

7.82 (1H, m), 7.97-8.11 (1H, m). MS m/z: 414 [M+H]⁺.

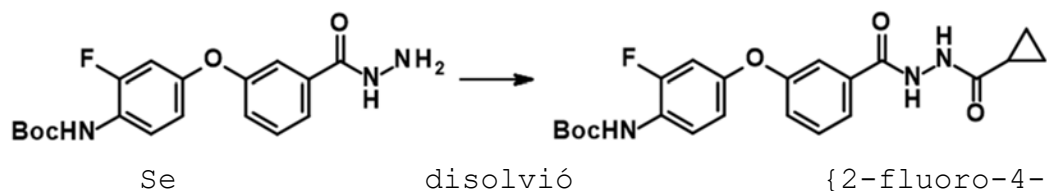
Ejemplo de referencia 08

[4-(3-{[2-

(ciclopropilcarbonil)hidrazinil]carbonil}fenoxi)-2-

fluorofenil]carbamato de terc-butilo

5



10

{2-fluoro-4-[3-(hidrazinilcarbonil)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo (800 mg, 2.21 mmol) en diclorometano (20 mL) y trietilamina (614 µL, 4.43 mmol) y cloruro de ciclopropancarbonilo (239 µL, 2.66 mmol) se le añadieron a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se lavó con solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (452 mg, 1.05 mmol, rendimiento 47.5%).

15

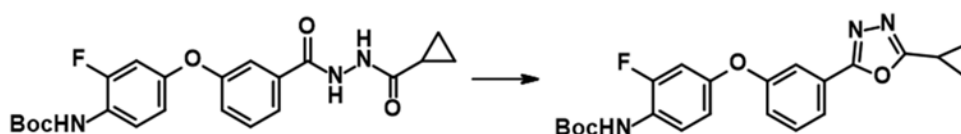
20

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.86-0.91 (2H, m), 1.05-1.09 (2H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 1.53 (9H, s), 6.60 (1H, br s), 6.76-6.81 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.57-8.61 (1H, m), 8.85-8.81 (1H, m). MS m/z: 374 [M-tBu+H]⁺.

Ejemplo de referencia 09

{4-[3-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluorofenil}carbamato de terc-butilo

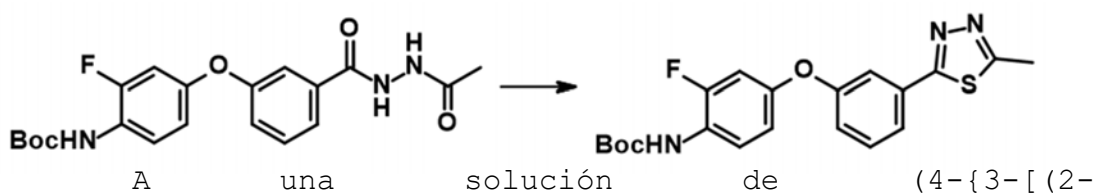
25



Se disolvió [4-(3-{[2-(ciclopropilcarbonil)hidrazinil]carbonil}fenoxi)-2-fluorofenil]carbamato de terc-butilo (452 mg, 1.05 mmol) en diclorometano (10 mL) y trietilamina (293 μ L), 2.11 mmol) y
 5 cloruro de p-toluensulfonilo (301 mg, 1.58 mmol) se añadieron a la misma a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución salina y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la
 10 concentración, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (382 mg, 0.928 mmol, rendimiento 88.2%).

MS m/z: 412 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo de referencia 010** {2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo

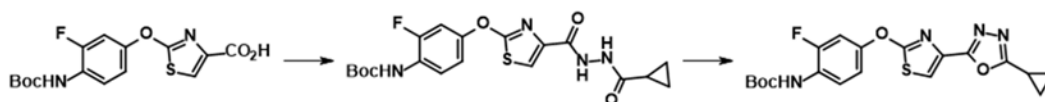


20 acetilhidrazinil)carbonil]fenoxi}-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo (624 mg, 1.55 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 06 en tolueno (6.0 mL), reactivo de Lawesson (770 mg, 1.90 mmol) se le añadió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de
 25 reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo y

la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y el solvente se separó por
 5 destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (103 mg, 0.257 mmol, rendimiento 16.6%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.53 (9H, s), 2.82 (3H, s), 6.61
 10 (1H, br s), 6.76-6.89 (2H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56-7.58 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.04 (1H, br s). MS m/z: 402 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 011 (4-{[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-2-fluorofenilo)carbamato de terc-butilo
 15



A una solución de ácido 2-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxy}-1,3-tiazol-4-carboxílico (902 mg, 2.55 mmol), hidrazida de ácido
 20 ciclopropanocarboxílico (386 mg, 3.86 mmol) y trietilamina (1.1 mL, 7.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se le añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridinio (1.45 g, 3.82 mmol) a
 25 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A

5 continuación, se filtraron los materiales insolubles y se concentró el filtrado a presión reducida. Se agitó una suspensión del residuo obtenido (1.31 g), trietilamina (1.8 mL, 13 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (983 mg, 5.15 mmol) en cloroformo (50 mL) a temperatura ambiente durante 6 horas.

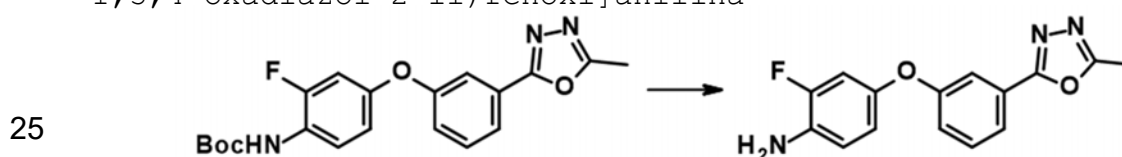
10 A la mezcla de reacción, se le añadieron trietilamina (1.1 mL, 7.6 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (973 mg, 5.10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante

15 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El resultante se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (950 mg, 2.27 mmol, rendimiento del 89.2%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.07-1.31 (4H, m), 1.54 (9H, s),

20 2.13-2.28 (1H, m), 6.65-6.78 (1H, m), 7.03-7.19 (2H, m), 7.55-7.69 (1H, m), 8.09-8.22 (1H, m).

Ejemplo de referencia P1 2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilina



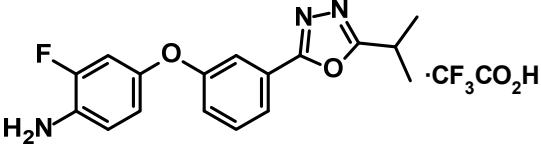
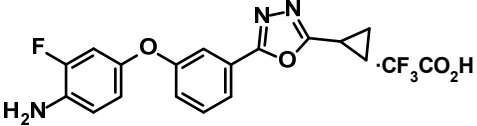
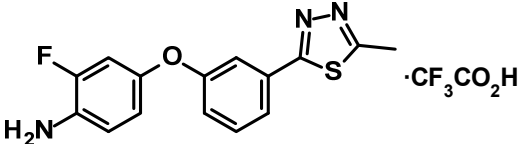
A una solución de {2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo (6.71 g, 17.4 mmol) en diclorometano (80 mL) colocada en un baño de agua, se le añadió ácido trifluoroacético (20 mL) y la mezcla
5 se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se concentró azeotrópicamente con diclorometano para obtener un residuo (15.0 g). Una porción (7.90 g) del residuo obtenido se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución acuosa de
10 hidróxido de sodio 0.2 mol/L enfriando con hielo. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron y luego la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se filtraron y luego el filtrado se concentró a
15 presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (diclorometano), y el producto obtenido purificado aproximadamente se solidificó con una mezcla de solvente de hexano/éter dietílico y se secó a presión reducida para obtener
20 el compuesto del título (2.18 g, 7.63 mmol, rendimiento 43.8%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2.61 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 6.68-6.84 (3H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53-7.57 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m). MS m/s 286 [M+H]⁺.

Mediante un método similar al del primer medio paso
25 del Ejemplo de referencia P1, se sintetizaron los siguientes

compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

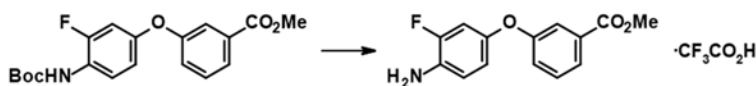
Tabla 23

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 P2	Trifluoroacetato de 2-fluoro-4-{3-[5-(propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenoxi}anilina 	Ejemplo de referencia O7
10 P3	Trifluoroacetato de 4-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluoroanilina  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.24-1.27 (4H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 6.71-6.75 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 6.88 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m).	Ejemplo de referencia O9
15 P4	Trifluoroacetato de 2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenoxi]anilina 	Ejemplo de referencia O10

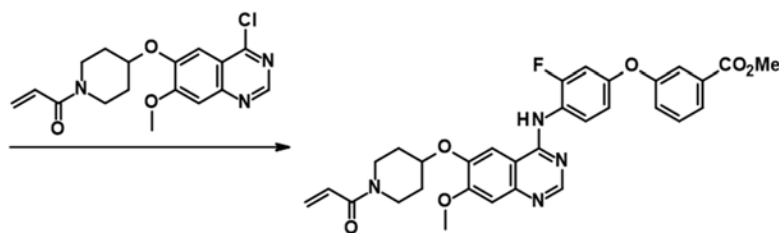
Ejemplo de referencia Q1 3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-

{[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}benzoato de metilo

20



25



A una solución de 3-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenoxi}benzoato de metilo (pureza 93%, 2.50 g, 6.40 mmol) en diclorometano (15 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se
5 agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió tolueno y la mezcla se concentró azeotrópicamente. Al residuo obtenido, se le añadieron 2-propanol (40 mL) y 1-{4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-
10 il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (2.11 g, 6.07 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se añadió a la misma un gel de amino sílice. Se filtraron los materiales insolubles y luego se eluyó la mezcla de reacción con un solvente mixto de
15 cloroformo/metanol (9:1). La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (3.36 g, 5.86 mmol, rendimiento 96.6%).

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.88-2.11 (4H, m), 3.49-3.62 (1H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 3.82-4.04 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.67-4.76 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.7, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.1, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 17.1, 10.7 Hz), 6.84-6.94 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.21-7.33 (3H, m),
25 7.45 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.68- 7.71 (1H, m), 7.83 (1H, d, J =

7.3 Hz), 8.33-8.41 (1H, m), 8.68 (1H, s). MS m/z: 573 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

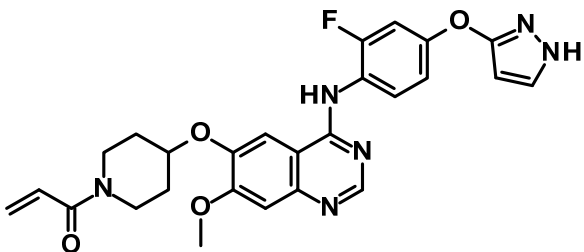
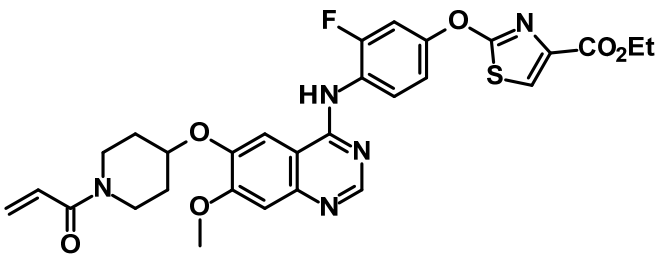
5

Tabla 24-1

10

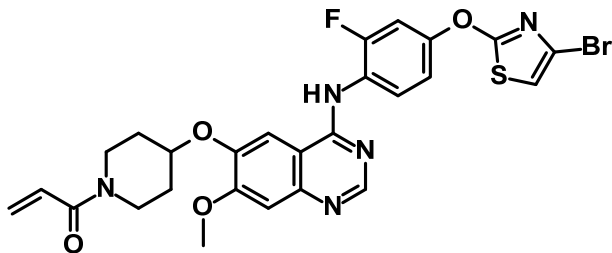
15

20

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
Q2	1-[4-({4-[2-Fluoro-4-(1H-pirazol-3-iloxi)anilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.67-1.79 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.69-4.78 (1H, m), 5.65 (1H, dd, J = 10.6, 2.4 Hz), 5.91-5.96 (1H, m), 6.08 (1H, dd, J = 16.7, 2.4 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 16.7, 10.6 Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.47 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.66 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.17 (1H, s), 12.26 (1H, br s). MS m/z: 505 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia D1
Q3	2-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.91-2.09 (4H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.83-3.98 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.69-4.77 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.6, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.17-7.29 (4H, m), 7.32 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.59 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.70 (1H, s). MS m/z: 594 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia C11

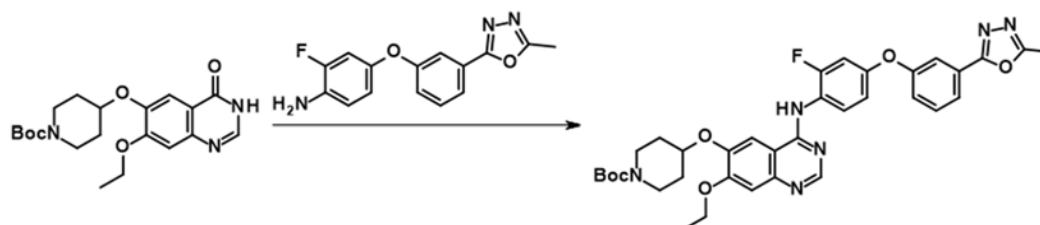
25

Tabla 24-2

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 Q4	1-{4-[(4-{4-[(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2-fluoroanilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.61-1.77 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.37-3.57 (2H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.72-4.83 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.12 (1H, dd, J = 16.9, 2.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 16.9, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 7.66 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS m/z: 600 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 602 [M(⁸¹Br)+H]⁺.	Ejemplo de referencia C12

Ejemplo de referencia Q5 4-[(7-Etoxi-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15



A una suspensión de 4-[(7-etoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (145 mg, 0.372 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se le añadieron hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (214 mg, 0.484 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.083 mL, 0.56 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La

solución de reacción se concentró a presión reducida. A una suspensión del residuo obtenido en 2-propanol (5 mL), se le añadieron 2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilina (106 mg, 0.372 mmol) y ácido trifluoroacético (0.128 mL, 1.68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (240 mg, 0.365 mmol, rendimiento 98.2%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.54 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.85-1.88 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.34-3.40 (2H, m), 3.74-3.78 (2H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.62-4.63 (1H, m), 6.89-6.94 (2H, m), 7.19-7.95 (5H, m), 7.51 (1H, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.63 (1H, s). MS m/z: 657 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 25-1

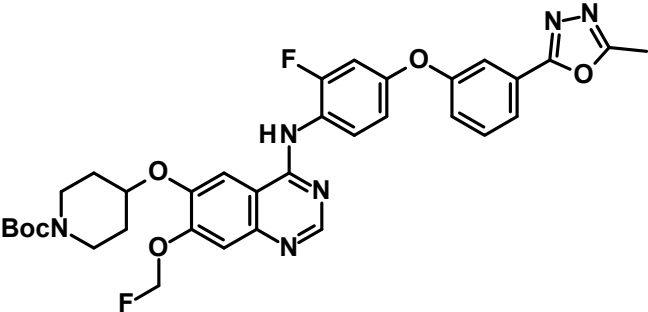
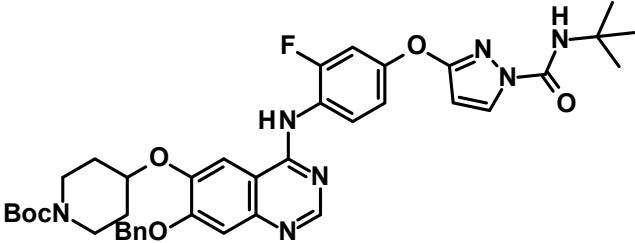
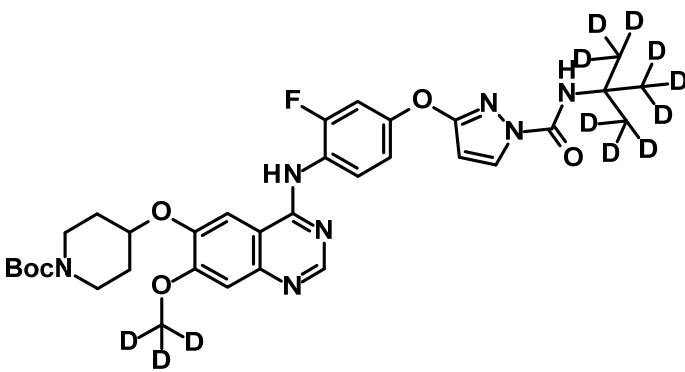
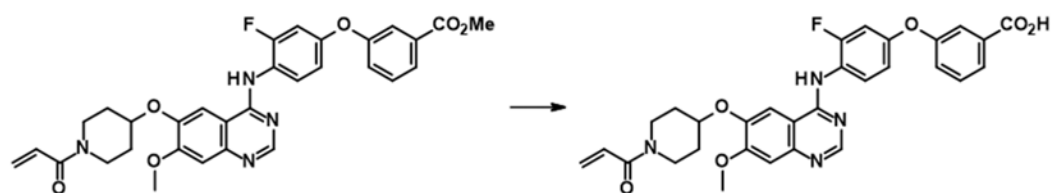
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5	4-[[7-(Fluorometoxi)-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-il]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 	Ejemplo de referencia A10
10	Q6 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.89-1.90 (2H, m), 1.99-2.01 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.36-3.42 (2H, m), 3.76-3.78 (2H, m), 4.66-4.67 (1H, m), 5.91 (2H, d, J = 53.1 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.70 (1H, s). MS m/z: 661 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia P1
15	4-[[7-(Benciloxi)-4-(4-[[1-(terc-butilcarbamoil)-1H-pirazol-3-il]oxi]-2-fluoroanilino)quinazolin-6-il]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo  MS m/z: 726 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia A11 Ejemplo de referencia N7

Tabla 25-2

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5	4-[(4-{2-Fluoro-4-[(1-{[2-(² H ₃)metil(² H ₆)propan-2-il]carbamoil}-1H-pirazol-3-il)oxi]anilino}-7-[(² H ₃)metiloxi]quinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Ejemplo de referencia A12
10	 RMN-¹H(CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.86-1.90 (2H, m), 1.99-2.00 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.80-3.82 (2H, m), 4.59-4.63 (1H, m), 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.80 (1H, br s), 7.05-7.06 (2H, m), 7.15 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.29 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.68 (1H, s). MS m/z: 662 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia N10

Ejemplo de referencia R1 Ácido 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}benzoico



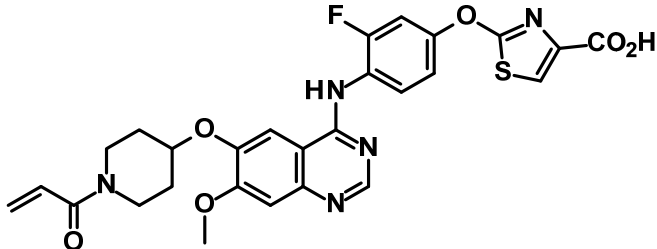
A una solución mixta de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}benzoato de metilo (3.36 g, 5.86 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y tetrahidrofurano (20 mL), una solución acuosa de hidróxido de litio de 4 mol/L (3.0 mL) y agua (7 mL) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C

durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/L (12 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido para formar una suspensión y el sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua, hexano y éter dietílico, y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3.21 g, 5.75 mmol, rendimiento del 98.2%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.59-1.78 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.24-3.54 (2H, m), 3.84-3.99 (2H, m), 3.94 (3H, m), 4.72-4.82 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 6.12 (1H, dd, J = 17.0, 2.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 11.2, 2.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.48-7.64 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.45 (1H, br, s), 13.15 (1H, br, s). MS m/z: 559 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

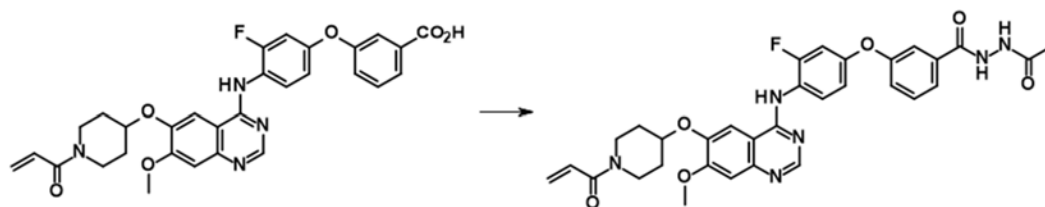
Tabla 26

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 R2	Ácido 2-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxílico  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.60-1.77 (2H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.84-4.02 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.77-4.91 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 6.12 (1H, dd, J = 16.6, 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.31-7.38 (1H, m), 7.52-7.70 (2H, m), 7.99-8.09 (2H, m), 8.52 (1H, s), 10.10 (1H, br s), 13.09 (1H, br s). MS m/z: 566 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Q3

Ejemplo de referencia R3 N'-Acetil-3-{3-fluoro-4-

[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}benzohidrazida

15



A una mezcla de ácido 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-

20

il)amino]fenoxi}benzoico (303 mg, 0.542 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.12 mL, 0.71 mmol) y acetohidrazida (55.2 mg, 0.745 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.8 mL), se le añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

25

(267 mg, 0.703 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

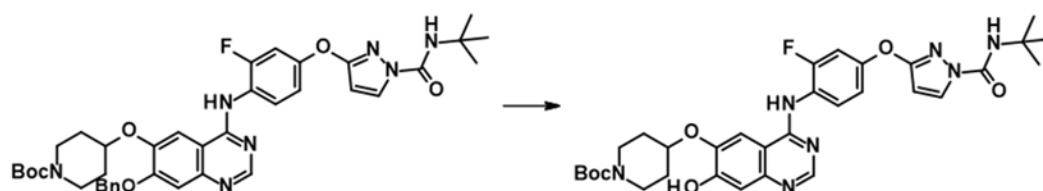
durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.092 mL, 0.54 mmol), acetohidrazida (20 mg, 0.27 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (103 mg, 0.271 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió por goteo a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) mientras se agitaba. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua, hexano y éter dietílico y luego se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (305 mg, 0.497 mmol, rendimiento 91.7%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.60-1.78 (2H, m), 1.91 (3H, s), 1.99-2.11 (2H, m), 3.19-3.56 (2H, m), 3.84-3.99 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.72-4.81 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J = 10.6, 2.4 Hz), 6.12 (1H, dd, J = 16.7, 2.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 16.7, 10.6 Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 11.2, 2.7 Hz), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.49-7.62 (3H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.44 (1H, s), 9.91 (1H, s), 10.38 (1H, s).

Ejemplo de referencia S1

4-{[4-(4-{[1-(terc-Butilcarbamoil)-1H-pirazol-3-il]oxi}-2-fluoroanilino)-7-hidroxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5



A una solución de 4-{[7-(benciloxi)-4-(4-{[1-(terc-Butilcarbamoil)-1H-pirazol-3-il]oxi}-2-fluoroanilino)quinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.80 g, 2.50 mmol) en etanol (50 mL), se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (360 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Los materiales insolubles se separaron por filtración, luego el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (1.48 g, 2.33 mmol, rendimiento 93.2%).

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1.45 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.72-1.90 (2H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 3.21-3.40 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.73-4.86 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.06-7.24 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.19 (1H, br s), 7.56 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.36 (1H, s). MS m/z: 636 [M+H]⁺.

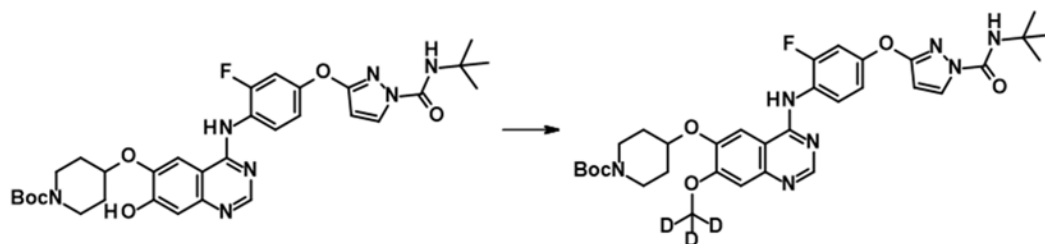
25

Ejemplo de referencia S2 4-({4-(4-{[1-(terc-

Butilcarbamoil)-1H-pirazol-3-il]oxi}-2-fluoroanilino)-7-

[(²H₃)metiloxi]quinazolin-6-il]oxi)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo

5

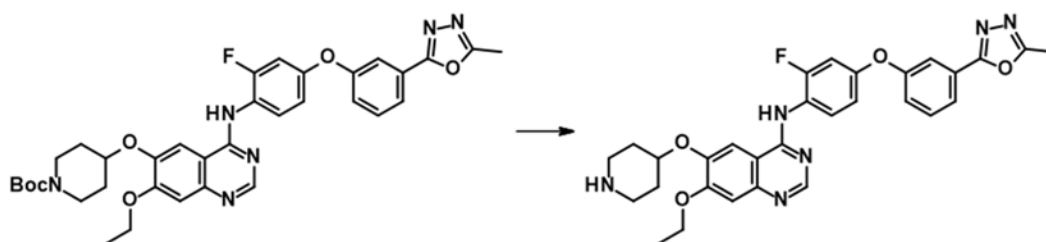


10 A una solución de 4-{{[4-(4-{[1-(terc-
butilcarbamoil)-1H-pirazol-3-il]oxi}-2-fluoroanilino)-7-
hidroxi]quinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-carboxilato de terc-
butilo (64 mg, 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), se le
añadieron metanol-d₄ (0.75 mL), trifenilfosfina (79 mg, 0.30
15 mmol) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (70 mg, 0.30
mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40
minutos. La solución de reacción se concentró y luego se
purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino
sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del
20 título como un producto crudo.

Ejemplo de referencia T1 7-Etoxi-N-{2-fluoro-4-[3-

(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) fenoxi]fenil}-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolin-4-amina

5



A una solución de 4-[(7-etoxi-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0.365 mmol) en diclorometano (6 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (1.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto crudo.

20

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

25

Tabla 27-1

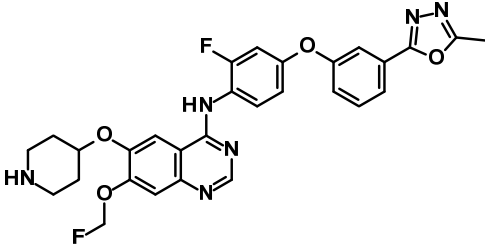
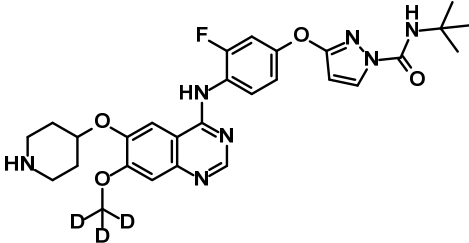
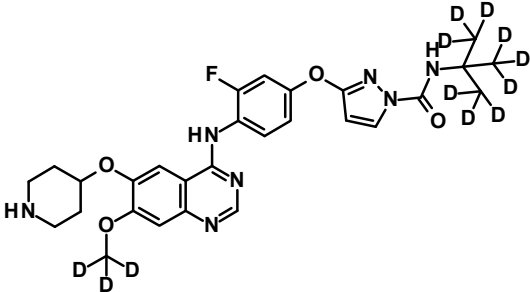
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 T2	7-(Fluorometoxi)-N-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolin-4-amina  MS m/z: 561 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Q6
10 T3	N-terc-Butil-3-[3-fluoro-4-({7-[(²H₃)metiloxi]-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il}amino)fenoxi]-1H-pirazol-1-carboxamida  MS m/z: 553 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia S2

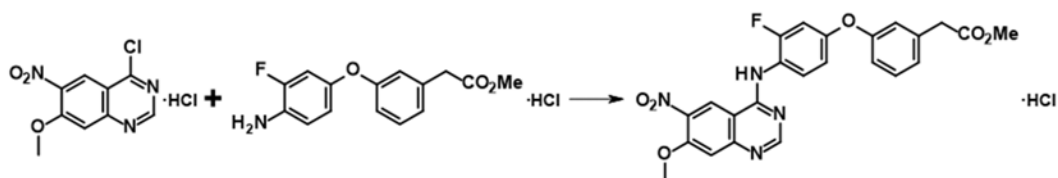
Tabla 27-2

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
20 T4	3-[3-Fluoro-4-({7-[(²H₃)metiloxi]-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il}amino)fenoxi]-N-[2-(²H₃)metil(²H₆)propan-2-il]-1H-pirazol-1-carboxamida  MS m/z: 562 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Q8

Ejemplo de referencia U1 Clorhidrato de (3-{3-fluoro-

4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}fenil)acetato de metilo

5

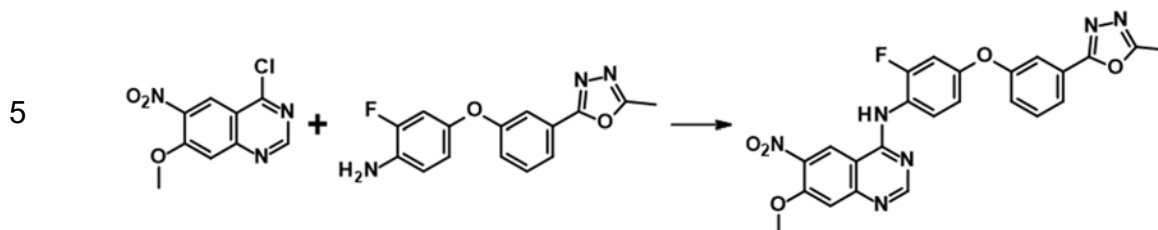


Una suspensión de clorhidrato de [3-(4-amino-3-fluorofenoxi)fenil]acetato de metilo (1.68 g, 5.39 mmol) y clorhidrato de 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinazolina (1.66 g, 6.00 mmol) en 2-propanol (30 mL) se agitó a 50°C durante 1.5 horas. A la solución de reacción se le añadió clorhidrato de 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinazolina (188 mg, 0.680 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió acetato de etilo y los materiales insolubles se recogieron por filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (2.77 g, 5.38 mmol, rendimiento del 99.8%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 3.63 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.10 (3H, s), 6.85-7.20 (5H, m), 7.32-7.59 (3H, m), 8.79 (1H, s), 9.37 (1H, s), 11.17 (1H, br s). MS m/z: 479 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia U2 N-{2-Fluoro-4-[3-(5-metil-

1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina



A una suspensión de 2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilina (250 mg, 0.876 mmol), 4-cloro-7-metoxi-6 -nitroquinazolina (J. Med. Chem. 1996, 39, 267-276) (210 mg, 0.876 mmol) en 2-propanol (10 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (201 μ L, 2.63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio. La capa orgánica se secó sobre sulfato

15 de sodio anhidro y luego se concentró para obtener el compuesto del título (428 mg, 0.876 mmol, cuantitativo) purificado aproximadamente.

RMN- ^1H (DMSO- D_6) δ : 2.58 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.60-7.54 (2H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.56 (1H, s), 9.19 (1H, s), 10.18 (1H, s). MS m/z: 489 [M+H] $^+$.

20

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios

25

5

10

15

20

25

Tabla 28-2

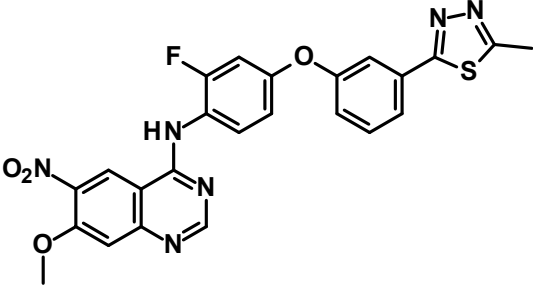
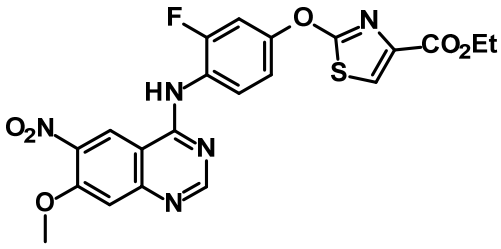
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 U5	N-{2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2.83 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.86-7.01 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.41-7.54 (3H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.77 (1H, s). MS m/z: 505 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia P4
15 U6	2-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo  MS m/z: 486 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia M4

Tabla 28-3

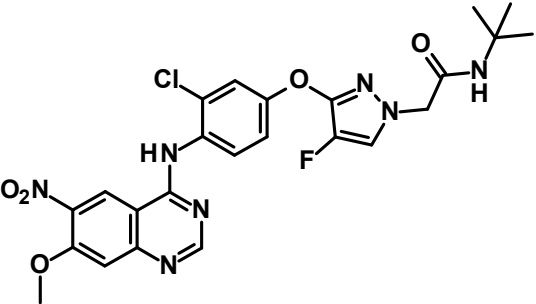
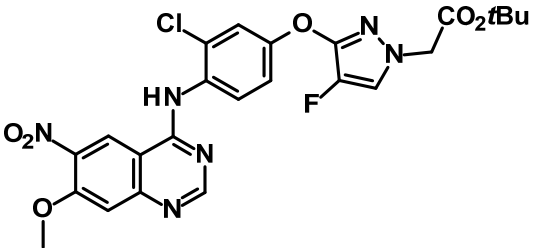
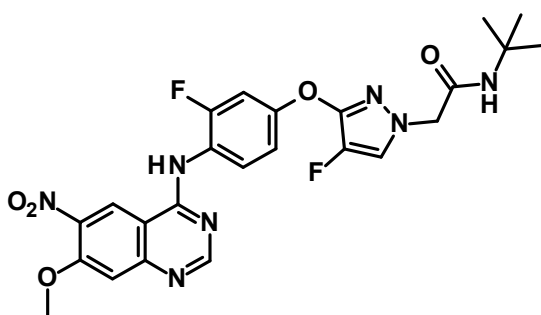
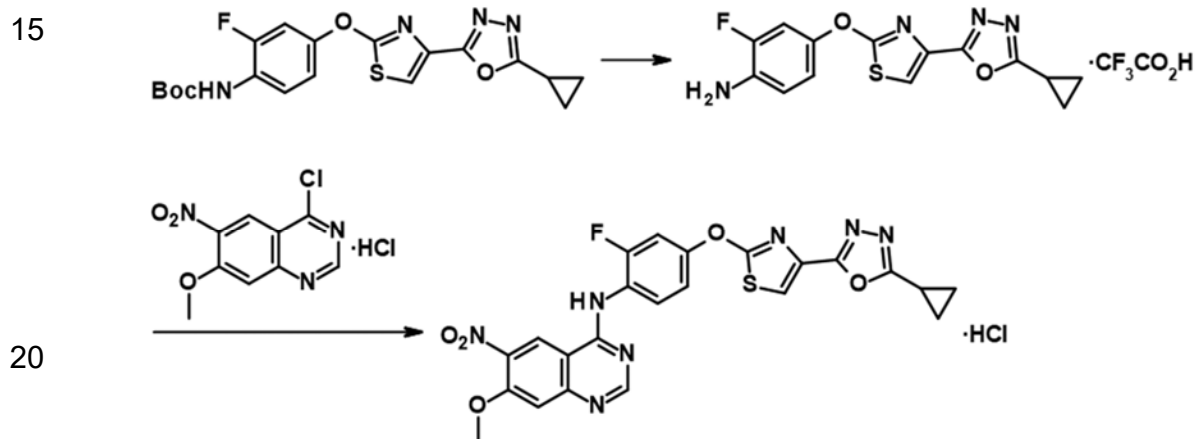
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 U7 10	N-terc-Butil-2-(3-{3-cloro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)acetamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.11 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.88 (1H, s), 7.13-7.20 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.39-7.52 (2H, m), 7.88-8.00 (1H, m), 8.36-8.58 (2H, m), 8.75 (1H, s). MS m/z: 544 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia N4
U8 15	(3-{3-Cloro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.10 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.12-7.20 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.37-7.45 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.38-8.51 (2H, m), 8.76 (1H, s). MS m/z: 545 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia N5 (llevado a cabo sin adición de ácido trifluoroacético)

Tabla 28-4

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 U9	N-terc-Butil-2-(4-fluoro-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-il)acetamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.10 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.88 (1H, br s), 6.99-7.07 (2H, m), 7.39-7.45 (3H, m), 8.27-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.76 (1H, s). MS m/z: 528 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia N11

Ejemplo de referencia U10 Clorhidrato de N-(4-{[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina

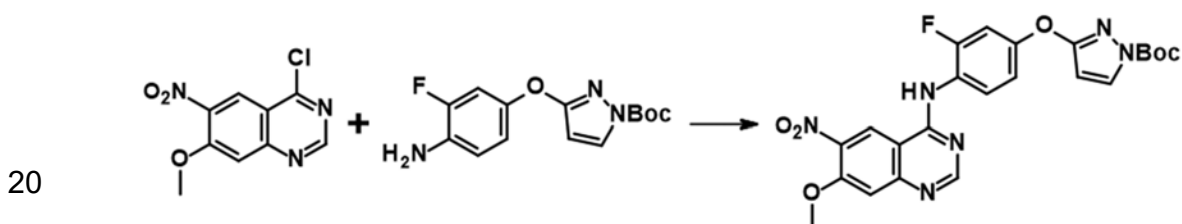


A una solución de (4-{[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-2-fluorofenil) carbamato de terc-butilo (824 mg, 1.97 mmol) en diclorometano (10 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (10 mL) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 2-propanol (20 mL). Luego, se añadió clorhidrato de 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinazolina (566 mg, 2.05 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y los materiales insolubles se recogieron por filtración. El sólido obtenido se lavó con 2-propanol y se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (1.06 g, 1.89 mmol, rendimiento del 96.0%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.00-1.23 (4H, m), 2.23-2.36 (1H, m), 4.11 (3H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.63-7.74 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m), 8.79 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS m/z: 522 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia U11 3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



A una suspensión de 3-(4-amino-3-fluorofenoxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (924 mg, 3.15 mmol) y 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinazolina (775 mg, 3.24 mmol) en 2-propanol (15 mL), se le añadió p-toluensulfonato de piridinio (1.20 g, 4.76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

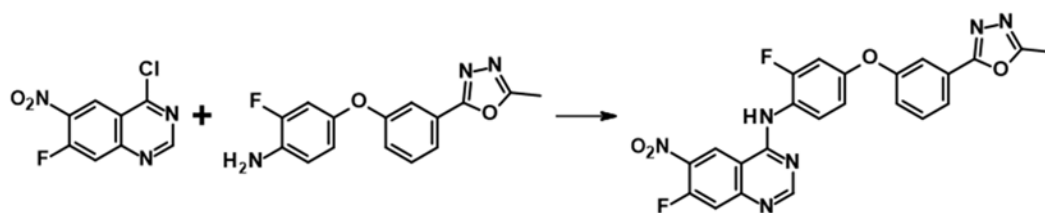
25

durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinazolina (142 mg, 0.591 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al
 5 concentrado, se le añadieron diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y
 10 se filtraron, y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, usando una columna de gel de amino sílice como precolumna). El resultante se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto
 15 del título (1.12 g, 2.25 mmol, rendimiento 71.6%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.63 (9H, s), 4.09 (3H, s), 6.07 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.01-7.11 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.68-7.75 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.20 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.56 (1H, s), 8.74 (1H, s). MS m/z: 497 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo de referencia U12** 7-Fluoro-N-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-6-nitroquinazolin-4-amina

25



2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilina (500 mg, 1.75 mmol) y 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina (Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3152-3161) (419 mg, 1.84 mmol) se disolvieron en 2-propanol (15 mL) y se añadió
 5 ácido trifluoroacético (402 µL, 5.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio. La capa orgánica se concentró y el sólido obtenido se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo/hexano (1:1)
 10 para obtener el compuesto del título (737 mg, 1.55 mmol, rendimiento 88.3%).

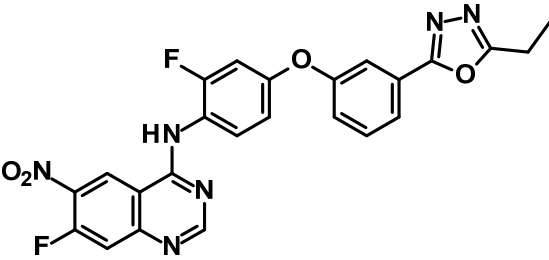
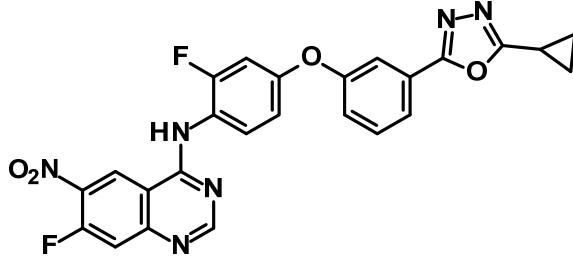
RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 2.58 (3H, s), 7.01 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.85 (2H,
 15 m), 8.60 (1H, br s), 9.50-9.54 (1H, m), 10.58 (1H, br s). MS m/z: 477 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

20

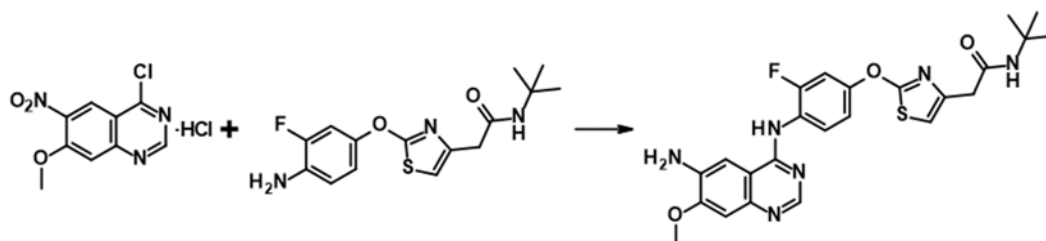
25

Tabla 29

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 U13	N-{4-[3-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluorofenil}-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.58 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.61-7.64 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 12.2 Hz), 8.68 (1H, s), 9.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.78 (1H, br s).	Ejemplo de referencia N6
10 U14	N-{4-[3-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluorofenil}-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.10-1.21 (4H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.79-7.89 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.58 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 503 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia P3

Ejemplo de referencia U15 2-(2-{4-[(6-Amino-7-

metoxiquinazolin-4-il) amino]-3-fluorofenoxi}-1,3-tiazol-4-il)-N-terc-butilacetamida

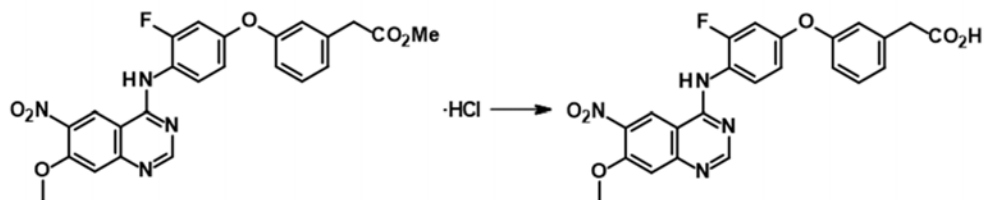


Una suspensión de 2-[2-(4-amino-3-fluorofenoxi)-1,3-tiazol-4-il]-N-terc-butil acetamida (249 mg, 0.771 mmol) y clorhidrato de 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinazolina (254 mg, 0.924 mmol) en 2-propanol (11 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió éter dietílico. Los materiales insolubles se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida a 60°C. A una solución del sólido obtenido (430 mg) en etanol (4 mL), agua (4 mL) y tetrahidrofurano (8 mL), se añadió polvo de hierro (251 mg, 4.49 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió trietilamina (0.32 mL, 2.3 mmol). La mezcla de reacción se filtró secuencialmente con un lecho de gel de amino sílice y un lecho de Celite y se eluyó con etanol. La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (cloroformo) para obtener el compuesto del título (355 mg, 0.714 mmol, rendimiento 92.6%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.44 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.33 (2H, br s), 6.43 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.11-7.36 (4 H, m), 8.62 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 8.9 Hz). MS m/z: 497 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia V1 Ácido (3-{3-fluoro-4-[(7-

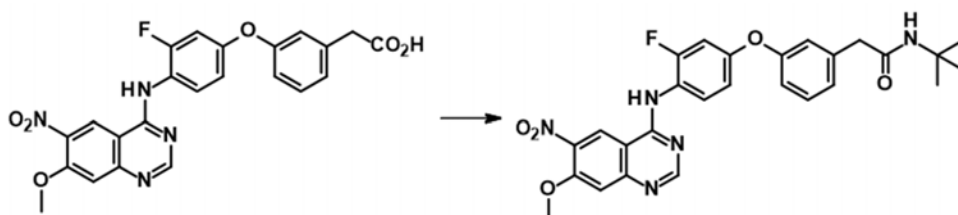
metoxi-6-nitroquinazolin-4-il) amino] fenoxi} fenil) acético



5 A una suspensión de clorhidrato de (3-{3-fluoro-4-
[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il) amino] fenoxi} fenil) acetato
de metilo (2.77 g, 5.38 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y
metanol (20 mL), se le añadió solución acuosa de hidróxido de
sodio 1 mol/L (20 mL, 20 mmol) y la mezcla se agitó a
10 temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción
se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/L (16 mL, 16 mmol) y el
sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido
obtenido se lavó con agua y luego se secó a presión reducida a
60°C para obtener el compuesto del título (2.47 g, 5.32 mmol,
15 rendimiento 98.9%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 3.63 (2H, s), 4.07 (3H, s), 6.81
a 7.18 (5 H, m), 7.31 a 7.60 (3H, m), 8.55 (1H, s), 9.19 (1H,
s), 10.15 (1H, s), 12.38 (1H, br s). MS m/z: 465 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia V2 N-terc-Butil-2-(3-{3-
20 fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-
il) amino] fenoxi} fenil) acetamida

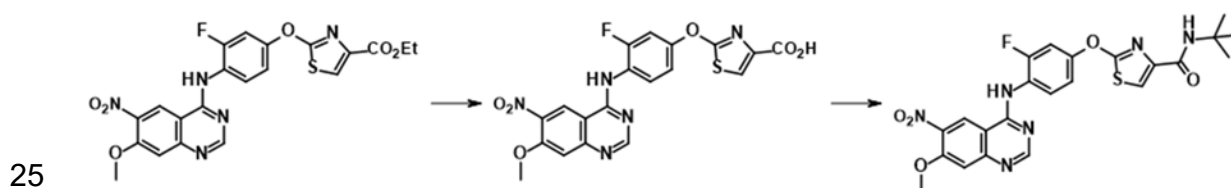


25 A una solución de ácido (3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-

nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}fenil)acético (595 mg, 1.28 mmol), terc-butilamina (0.162 mL, 1.54 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.658 mL, 3.84 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL), se le añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (728 mg, 1.91 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (548 mg, 1.01 mmol, rendimiento 82.4%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 3.46 (2H, s), 4.09 (3H, s), 5.29 (1H, s), 6.76-7.09 (5 H, m), 7.28-7.36 (1H), m), 7.41 (1H, s), 7.98-8.13 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.71 (1H, s). MS m/z: 520 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia V3 N-terc-butil-2-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxamida



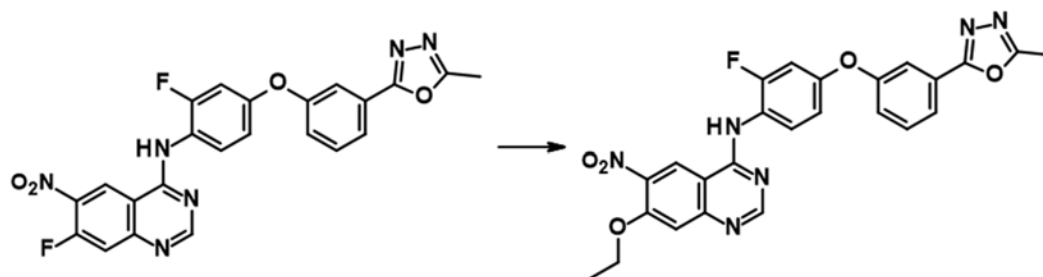
A una suspensión de 2-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (667 mg, 1.37 mmol) en etanol (16 mL), se le añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/L (4.0 mL, 4.0 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/L (6.0 mL, 6.0 mmol) y el sólido precipitado se recolectó por filtración para obtener ácido 2-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxílico como producto crudo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de ácido 2-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxílico en N,N-dimetilformamida (5 mL), se le añadieron terc-butilamina (0.289 mL, 2.75 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.470 mL, 2.75 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (607 mg, 2.06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (423 mg, 0.825 mmol, rendimiento 60.1%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 4.11 (3H, s), 6.91 (1H, br s), 7.21-7.23 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, s) br s), 7.64 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, t, J = 8.9 Hz), 8.81 (1H, s). MS m/z: 513 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia W1 7-Etoxi-N-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-6-nitroquinazolin-4-amina

10



Hidruro de sodio (63% en aceite, 256 mg, 6.19 mmol) se lavó con hexano y se suspendió en N,N-dimetilformamida (5 mL). A la suspensión, se le añadió etanol (271 µL, 4.64 mmol) a 0°C. Después de 5 minutos, se añadió una solución de 7-fluoro-N-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-6-nitroquinazolin-4-amina (737 mg, 1.55 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto

del título (371 mg, 0.738 mmol, rendimiento 47.7%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.56 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.62 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.64
5 (1H, br s), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, q, J = 9.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.76 (1H, s). MS m/z: 503 [M+H]⁺.

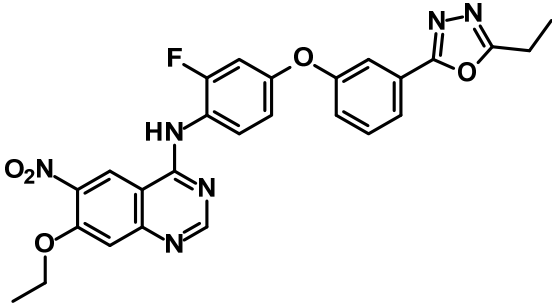
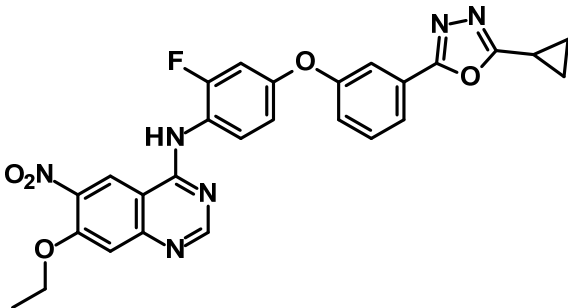
Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios
10 correspondientes.

15

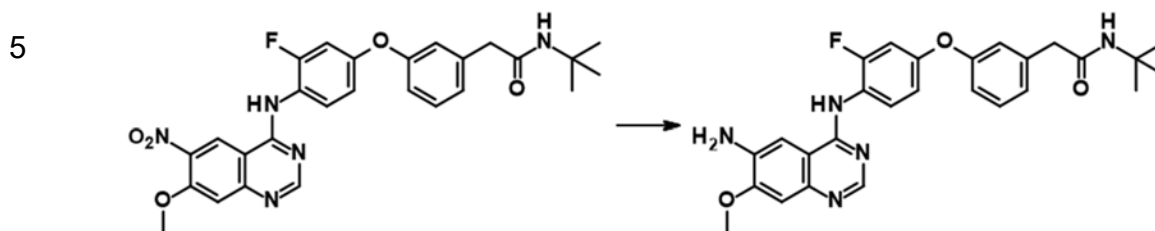
20

25

Tabla 30

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 W2 10	7-Etoxi-N-{4-[3-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluorofenil}-6-nitroquinazolin-4-amina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 11.3, 2.4 Hz), 7.38-7.40 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.55 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.16 (1H, s). MS m/z: 517 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U13
15 W3 20	N-{4-[3-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluorofenil}-7-etoxi-6-nitroquinazolin-4-amina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.09-1.21 (4H, m), 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.28-2.35 (1H, m), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.77-7.81 (1H, m), 8.55 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.16 (1H, s). MS m/z: 529 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U14

Ejemplo de referencia X1 2-(3-{4-[(6-Amino-7-metoxiquinazolin-4-il) amino]-3-fluorofenoxi}fenil)-N-terc-butilacetamida



Una suspensión de N-terc-butil-2-(3-{3-fluoro-4-[(7-
 10 metoxi-6-nitroquinazolin-4-il) amino]fenoxi}fenil)acetamida
 (548 mg, 1.06 mmol), polvo de hierro (231 mg, 4.14 mmol) y
 cloruro de amonio (59.4 mg, 1.11 mmol) en etanol (8 mL) y agua
 (2 mL) se agitó a 65°C durante 2.5 horas. La solución de
 reacción se dejó enfriar y luego se filtró con Celite. Los
 15 materiales insolubles se lavaron con metanol. La solución de
 lavado combinada con el filtrado se concentró a presión
 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en
 columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) y se secó
 a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título
 20 (387 mg, 0.791 mmol, rendimiento 75.0%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 3.46 (2H, s), 4.03
 (3H, s), 4.31 (2H, br s), 5.22 (1H, br s), 6.82-7.05 (6H, m),
 7.13 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.50
 (1H, t, J = 8.9 Hz), 8.59 (1H, s). MS m/z: 490 [M+H]⁺.

25 Mediante un método similar, se sintetizaron los

siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 31-1

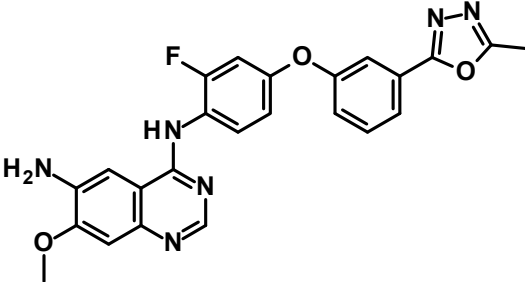
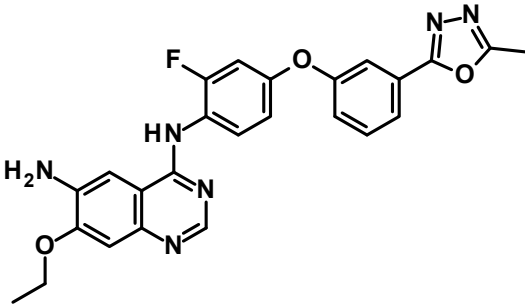
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 X2 10	N⁴-{2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-7-metoxiquinazolin-4,6-diamina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 2.58 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.38 (2H, br s), 6.98 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.76 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.17 (1H, s). MS m/z: 459 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U2
15 X3 20	7-Etoxi-N⁴-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}quinazolin-4,6-diamina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.58 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.33 (2H, br s), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.76 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 473 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia W1

Tabla 31-2

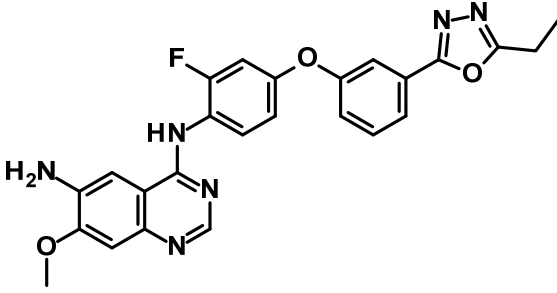
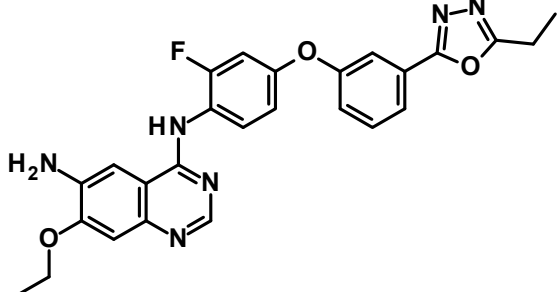
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 X4 10	N⁴-{4-[3-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluorofenil}-7-metoxiquinazolin-4,6-diamina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.96 (3H, s), 5.37 (2H, br s), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 11.0, 3.1 Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.60-7.56 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.22 (1H, s), 9.16 (1H, s). MS m/z: 473 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U3
15 X5 20	7-Etoxi-N⁴-{4-[3-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluorofenil}quinazolin-4,6-diamina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.21 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.33 (2H, br s), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.60-7.56 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 487 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia W2

Tabla 31-3

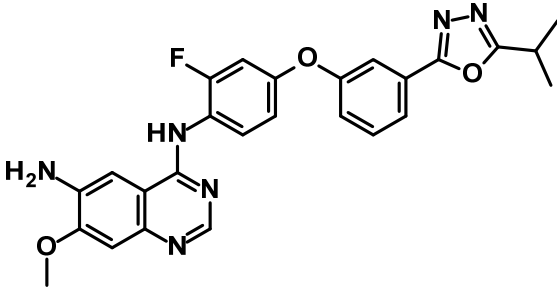
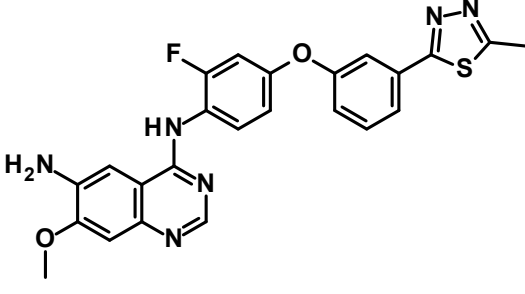
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 X6	N⁴-(2-Fluoro-4-{3-[5-(propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenoxi}fenil)-7-metoxiquinazolin-4,6-diamina  MS m/z: 487 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U4
10 X7	N⁴-(2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenoxi]fenil)-7-metoxiquinazolin-4,6-diamina  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2.82 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 6.88-6.97 (3H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.62-7.69 (2H, m), 8.52-8.62 (2H, m). MS m/z: 475 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U5

Tabla 31-4

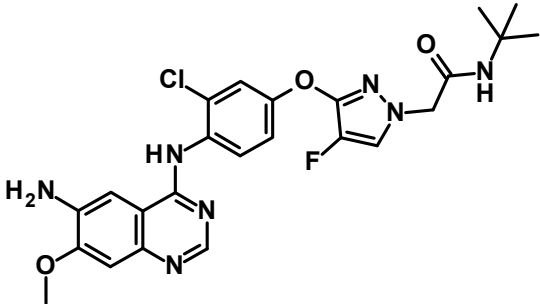
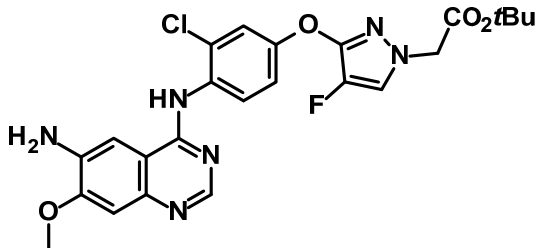
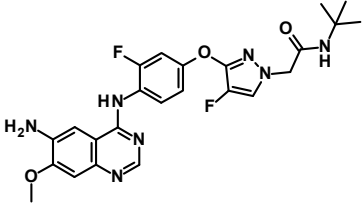
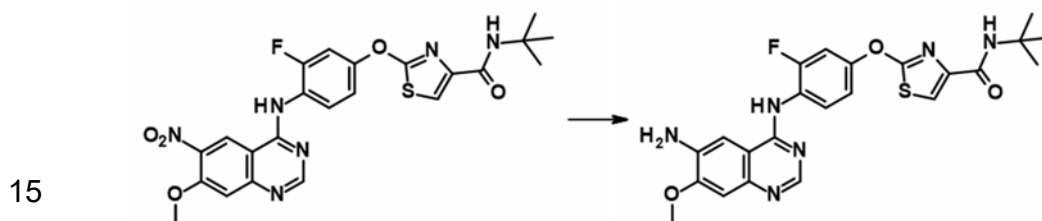
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 X8 10	2-(3-{4-[(6-Amino-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-clorofenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-N-terc-butilacetamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.35 (2H, br s), 4.49 (2H, s), 5.92 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.11-7.19 (1H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.65-8.73 (1H, m). MS m/z: 514 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U7
15 X9	(3-{4-[(6-Amino-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-clorofenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.33 (2H, br s), 4.61 (2H, s), 6.94-6.97 (1H, m), 7.12-7.24 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 8.56-8.75 (2H, m). MS m/z: 515 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U8

Tabla 31-5

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 X10	2-(3-{4-[(6-Amino-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-fluorofenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-N-terc-butilacetamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 4.50 (2H, s), 5.89-5.97 (1H, m), 6.96 (1H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.18-7.28 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.48-8.54 (1H, m), 8.58 (1H, s). MS m/z: 498 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U9

10 **Ejemplo de referencia X11** 2-{4-[(6-Amino-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-fluorofenoxi}-N-terc-butil-1,3-tiazol-4-carboxamida



20 A una solución mixta de N-terc-butil-2-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxamida (423 mg, 0.825 mmol) en etanol (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), ácido acético (2 mL) y polvo de hierro (277 mg, 4.95 mmol) se le agregaron, y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 horas. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se filtraron los materiales insolubles y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. La capa orgánica

25

se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (230 mg, 0.477 mmol, rendimiento del 57.8%).

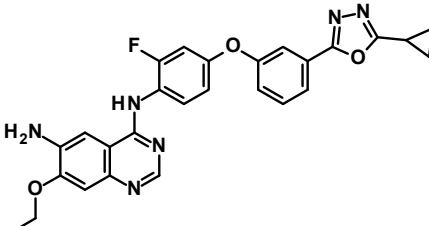
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 4.04 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 6.95 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.61 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.80 (1H, t, J = 9.2 Hz). MS m/z: 483 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

15

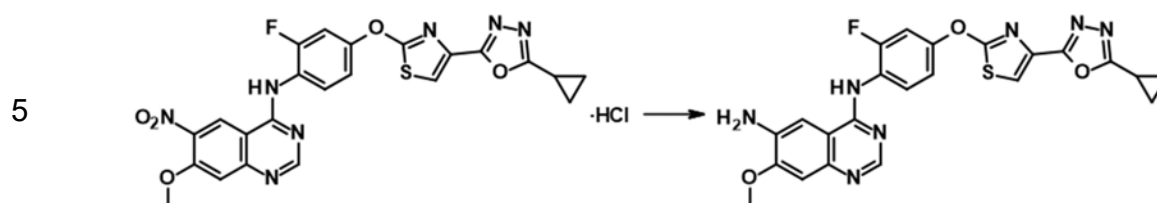
Tabla 32

20

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
X12	N⁴-{4-[3-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluorofenil}-7-etoxiquinazolin-4,6-diamina  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.10-1.20 (4H, m), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.28-2.33 (1H, m), 4.21 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.32 (2H, br s), 6.96 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.35-7.32 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 9.14 (1H, s). MS m/z: 499 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia W3

25

Ejemplo de referencia X13 N⁴-(4-{[4-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-2-fluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4,6-diamina



A una suspensión de clorhidrato de N-(4-{[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina (1.06 g, 1.89 mmol) en etanol (16 mL) y agua (4 mL), se le añadió polvo de hierro (438 mg, 7.83 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se le añadieron diclorometano y metanol. Se filtraron los materiales insolubles y se lavó el filtrado con metanol. El filtrado y la solución de lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida, luego se concentraron azeotrópicamente con etanol. Al residuo, se le añadió una mezcla de solventes de diclorometano/metanol (9:1) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y los materiales insolubles se separaron por filtración. Se separaron las dos capas y luego se extrajo la capa acuosa con un solvente mixto de diclorometano/metanol (9:1). Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

10

15

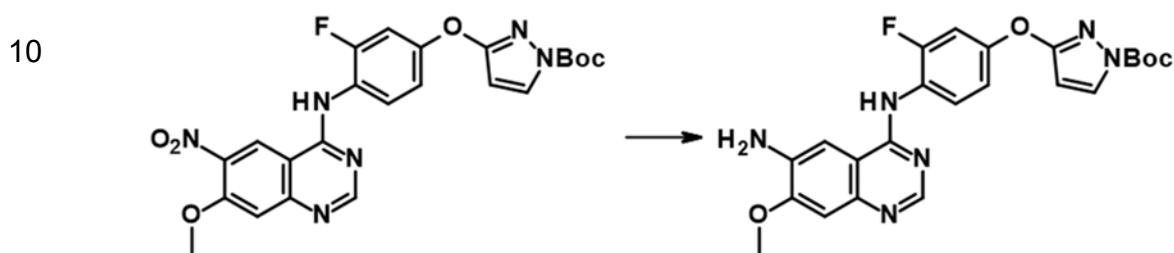
20

25

etilo/metanol) y se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (663 mg, 1.35 mmol, rendimiento 71.4%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.03-1.22 (4H, m), 2.22-2.37 (1H, m), 3.97 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.27-7.35 (2H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.65-7.74 (1H, m), 8.04-8.07 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 9.24 (1H, s). MS m/z: 492 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia X14 3-{4-[(6-Amino-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-fluorofenoxi}-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



A una suspensión de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (529 mg, 1.07 mmol) en etanol (5 mL) y acetato de etilo (5 mL), se le añadió paladio al 5% sobre carbono (M) húmedo (466 mg) y la mezcla se agitó a 50°C durante 6.5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se filtró con Celite. Los materiales insolubles se lavaron con acetato de etilo y la solución de lavado combinada con el filtrado se concentró a presión reducida. El resultante se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (434 mg, 0.929 mmol, rendimiento 87.2%).

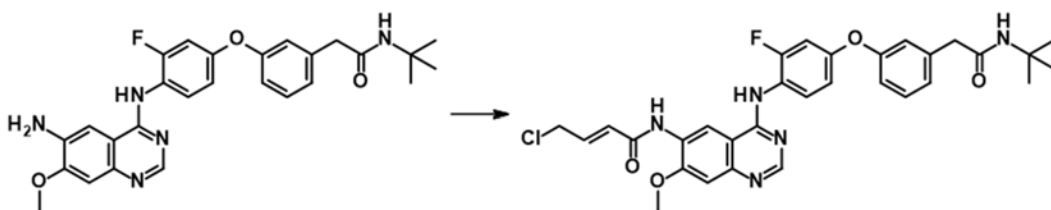
25 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.65 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.31

(2H, br s), 5.98-6.04 (1H, m), 6.92-7.23 (5H, m), 7.99- 8.03 (1H, m), 8.53-8.64 (2H, m). MS m/z: 467 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia Y1 (2E)-N-[4-(4-{3-[2-(terc-

Butilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-2-fluoroanilino)-7-

5 metoxiquinazolin-6-il]-4-clorobut-2-enamida



A una solución de ácido 4-bromocrotónico (85.9 mg, 0.521 mmol) en acetonitrilo (2 mL), se le añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (0.0670 mL, 0.792 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.002 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de que la solución de reacción se enfrió a 0°C, una solución de 2-(3-{4-[(6-amino-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-fluorofenoxi}fenil)-N-terc-butylacetamida (194 mg, 0.396 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) se añadió a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol). El resultante se secó a presión reducida a 60°C

para obtener el compuesto del título (161 mg, 0.271 mmol, rendimiento 68.4%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 3.47 (2H, s), 4.09 (3H, s), 4.24-4.34 (2H, m), 5.23 (1H, br s), 6.30-6.45 (1H, m), 6.75-7.20 (6H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.51 (1H, br s), 8.13-8.26 (2H, m), 8.66 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 592 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 33-1

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
Y2	(2E)-4-Cloro-N-(4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)but-2-enamida	Ejemplo de referencia X2
Y3	(2E)-4-Cloro-N-(7-etoxi-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-il)but-2-enamida	Ejemplo de referencia X3

Tabla 33-2

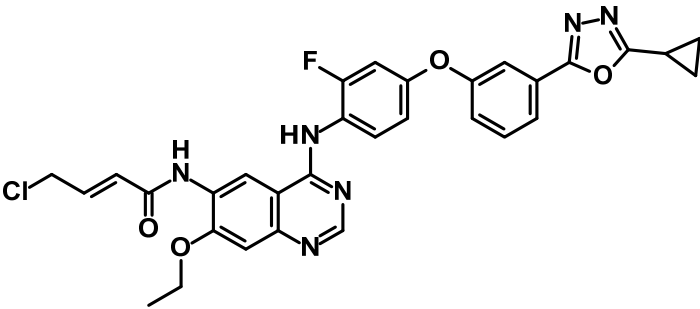
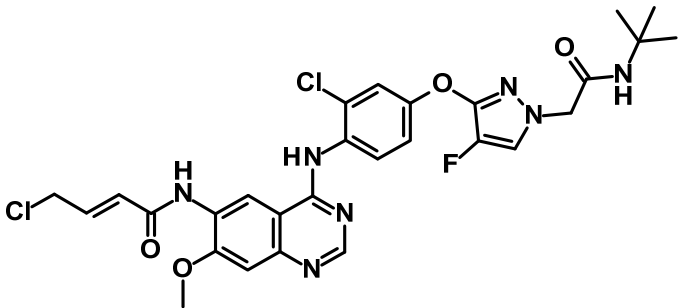
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 Y4 10	(2E)-4-Cloro-N-(4-{4-[3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluoroanilino}-7-etoxiquinazolin-6-il)but-2-enamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.10-1.20 (4H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28-2.34 (1H, m), 4.27-4.32 (2H, m), 4.47 (2H, d, J = 4.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.87-6.98 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.60-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.71 (1H, s), 9.77 (1H, br s). MS m/z: 601 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X12
15 Y5 20	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-cloroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-clorobut-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.24-4.33 (2H, m), 4.50 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.34-6.41 (1H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.38-7.43 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.51-8.58 (1H, m), 8.64-8.71 (1H, m), 9.23 (1H, s). MS m/z: 616 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X8

Tabla 33-3

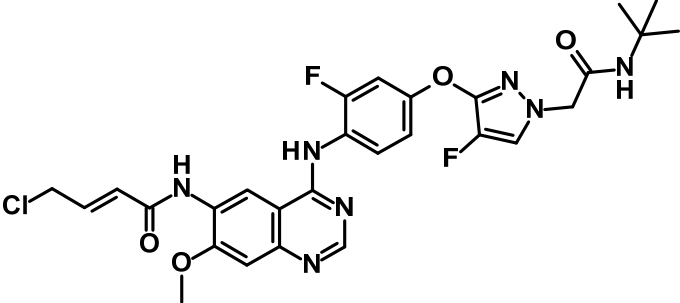
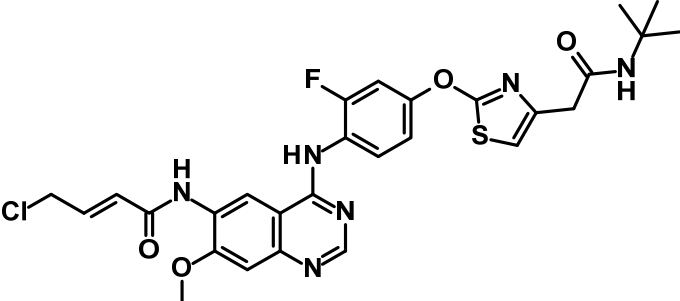
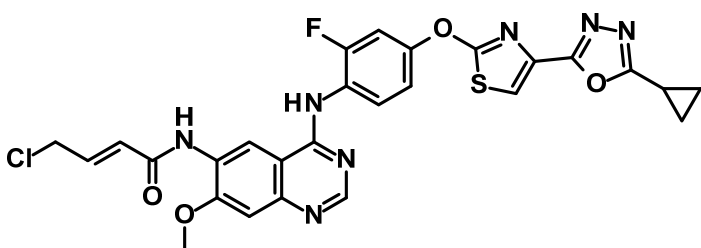
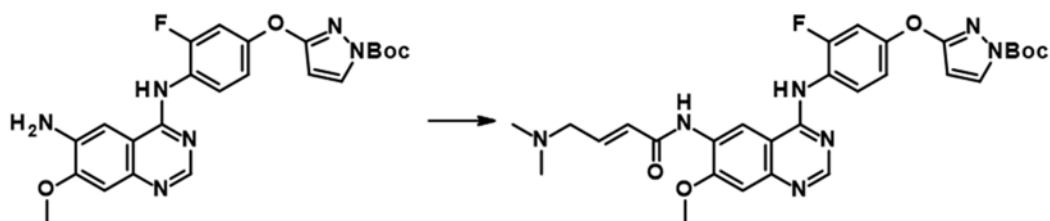
Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 Y6	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-fluoroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-clorobut-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.28-4.31 (2H, m), 4.50 (2H, s), 5.95 (1H, br s), 6.34-6.41 (1H, m), 6.97-7.05 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 8.18 (1H, br s), 8.22-8.30 (1H, m), 8.65 (1H, s), 9.14 (1H, s). MS m/z: 600 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X10
10 Y7	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-1,3-tiazol-2-il}oxi)-2-fluoroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-clorobut-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 3.44 (2H, s), 4.10 (3H, s), 4.27-4.33 (2H, m), 6.32-6.55 (2H, m), 6.61-6.68 (1H, m), 7.07-7.23 (3H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.36-8.50 (1H, m), 8.66-8.69 (1H, m), 9.09-9.21 (1H, m). MS m/z: 599 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia U15

Tabla 33-4

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
Y8	(2E)-4-Cloro-N-[4-(4-{[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]but-2-enamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.02-1.26 (4H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.39-4.53 (2H, m), 6.71-6.82 (1H, m), 6.85-6.98 (1H, m), 7.26-7.38 (2H, m), 7.51-7.69 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.42-8.48 (1H, m), 8.94 (1H, s), 9.79-9.91 (2H, m). MS m/z: 594 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X13

Ejemplo de referencia Z1

3-{4-[(6-{[(2E)-4-(Dimetilamino)but-2-enoil]amino}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-fluorofenoxi}-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



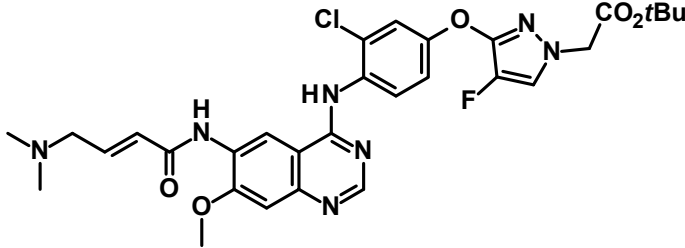
A una suspensión de clorhidrato de ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (230 mg, 1.39 mmol) en acetonitrilo (5 mL), cloruro de oxalilo (0.118 mL, 1.39 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.004 mL, 0.05 mmol) se le añadieron secuencialmente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de 3-{4-[(6-amino-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-

3-fluorofenoxi}-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (434 mg, 0.929 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente. La solución de
5 reacción se agitó durante 2.5 horas, luego se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía
10 en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) y el sólido obtenido se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (322 mg, 0.557 mmol, rendimiento 59.9%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.65 (9H, s), 2.32 (6 H, s), 3.14-3.20 (2H, m), 4.06 (3H, s), 6.03 (1H, m), 6.18-6.29 (1H, m),
15 6.97-7.12 (3H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.99-8.03 (1H, m), 8.12-8.31 (2H, m), 8.65 (1H, m), s), 9.16 (1H, s). MS m/z: 578 [M+H]⁺.

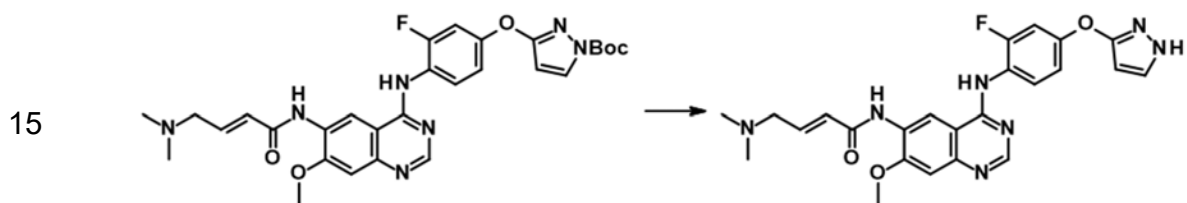
Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios
20 correspondientes.

Tabla 34

Ejemplo de referencia	Compuesto	Intermediario
5 Z2	(3-{3-Cloro-4-[(6-{[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)acetato de terc-butilo  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.34 (6H, s), 3.18-3.22 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.26 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.99-7.09 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.85 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.66 (1H, s), 9.23 (1H, s). MS m/z: 626 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X9

Ejemplo de referencia Z3 (2E)-4-(Dimetilamino)-N-{4-

[2-fluoro-4-(1H-pirazol-3-ilo) anilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}but-2-enamida

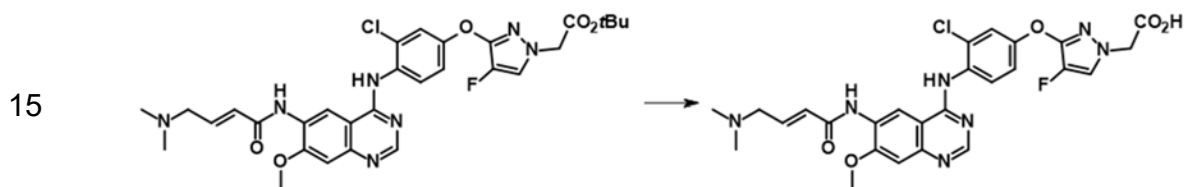


A una solución de 3-{4-[(6-{[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-fluorofenoxi}-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1.13 g, 1.95 mmol) en diclorometano (20 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego el sólido precipitado se recolectó

por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se disolvió en un solvente mixto de diclorometano/metanol (9:1). La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (pureza 96%, 968 mg, 1.95 mmol, cuantitativo).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 2.43 (6 H, s), 3.36-3.47 (2H, m), 4.01 (3H, s), 5.97-6.02 (1H, m), 6.56-7.11 (4H, m), 7.22-7.50 (2H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.57-9.89 (2H, m), 12.48 (1H, s). MS m/z: 478 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia Z4 Ácido (3-{3-cloro-4-[(6-{[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)acético



A una solución de (3-{3-cloro-4-[(6-{[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (227 mg, 0.362 mmol) en diclorometano (2 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. El sólido precipitado

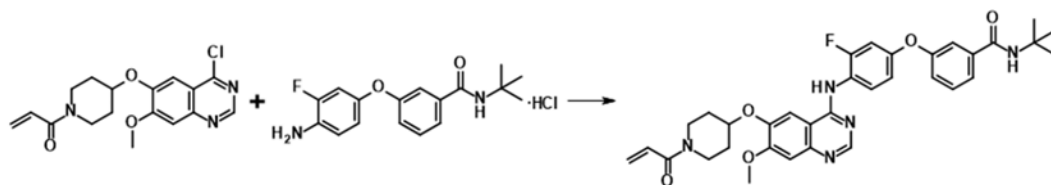
20

25

se recolectó por filtración y se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (188 mg, 0.330 mmol, rendimiento 91.2%).

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 2.93 (6H, s), 3.95-4.03 (2H, m),
 5 4.10 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.73-6.85 (1H, m), 6.88-7.01 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.58-7.64 (1H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.41 (1H, m), s), 9.07 (1H, s). MS m/z: 570 [M+H]⁺.

Ejemplo 1 N-terc-Butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-
 10 {[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}benzamida



15 Una solución de 1-{4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (30.2 mg, 0.0868 mmol) y clorhidrato de 3-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-terc-butylbenzamida (pureza 86.0%, 36.8 mg, 0.0934 mmol) se agitó en 2-propanol (2.9 mL) a 50°C durante 3.5 horas. La mezcla de
 20 reacción se diluyó con cloroformo. Luego, se añadió un gel de amino sílice y se filtraron los materiales insolubles. La mezcla de reacción se eluyó con un solvente mixto de cloroformo/metanol (9:1) y la solución eluida se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante
 25 cromatografía en capa fina preparativa

(diclorometano/metanol). Se añadió por goteo una solución del producto obtenido aproximadamente purificado en etanol al agua con agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recolectó por filtración y se
 5 secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (36.8 mg, 0.0600 mmol, rendimiento 69.1%).

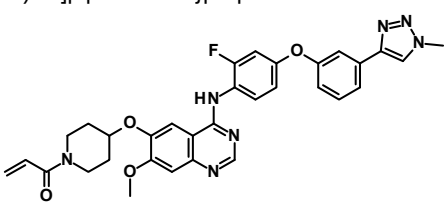
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.89-2.09 (4H, m), 3.50-3.79 (2H, m), 3.82-4.00 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.68 -4.77 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.93 (1H, s), 6.31
 10 (1H, dd, J = 17.1, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 17.1, 10.4 Hz), 6.84-6.92 (2H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 8.30-8.37 (1H, m), 8.67 (1H, s). MS m/z: 614 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

15

Tabla 35

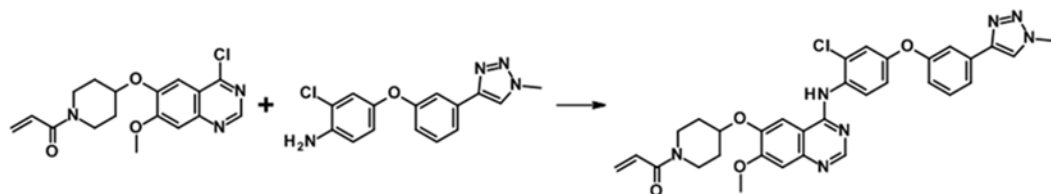
20

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
2	1-{4-[(4-{2-Fluoro-4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.90-2.08 (4H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.68-4.76 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.7, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.7, 10.9 Hz), 6.87-6.96 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.18 (1H, br s), 7.23-7.27 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.39-7.46 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, s), 8.25-8.32 (1H, m), 8.67 (1H, s). MS m/z: 596 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia M3

25

Ejemplo 3 1-{4-[(4-{2-Cloro-4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-

il)oxil]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona



5 A una solución de 1-{4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxil]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (50 mg, 0.14 mmol), 2-cloro-4-[3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenoxi]anilina (43 mg, 0.14 mmol) en 2-propanol (2.5 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (0.016 mL, 0.21 mmol) y la mezcla se agitó a

10 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión

15 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (71 mg, 0.12 mmol, rendimiento 81%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.92-2.10 (4H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 3.84-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.15

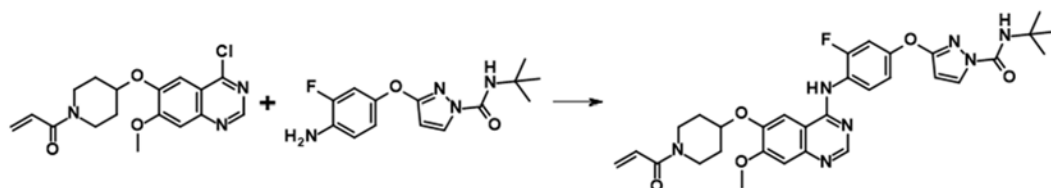
20 (3H, s), 4.67-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.1, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 17.1, 10.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.40-7.45 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H,

25 d, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.69

(1H, s). MS m/z: 612 [M+H]⁺.

Ejemplo 4 N-terc-butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida

5



A una solución de 1-{4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (55 mg, 0.16 mmol) y
 10 3-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-terc-butil-1H-pirazol-1-carboxamida (46 mg, 0.16 mmol) en 2-propanol (2.5 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (0.018 mL, 0.24 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se le añadieron agua y una solución acuosa
 15 saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano (x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se destiló el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para
 20 obtener el compuesto del título (68.5 mg, 0.113 mmol, rendimiento 72%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.90-2.07 (4H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 3.84-3.97 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.67-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz),
 25 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.1, 1.8 Hz), 6.63

(1H, dd, $J = 17.1, 10.4$ Hz), 6.81 (1H, s), 7.01–7.08 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.39–8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z : 604 $[M+H]^+$.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 36-1

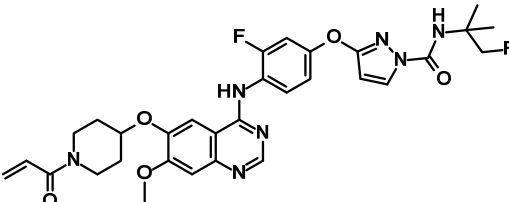
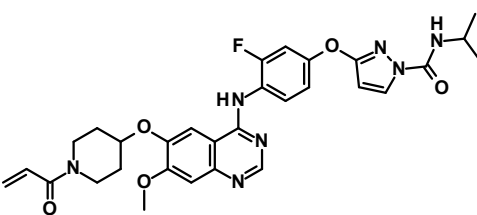
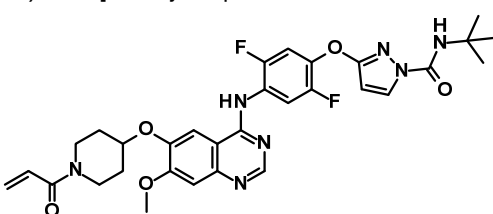
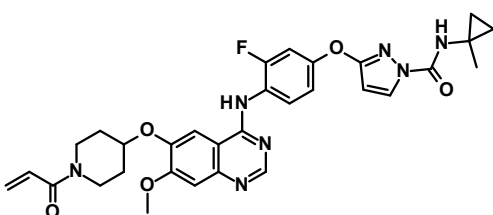
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5	3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-^1H (CDCl_3) δ: 1.47 (6H, d, $J = 1.8$ Hz), 1.91–2.07 (4H, m), 3.51–3.61 (1H, m), 3.70–3.79 (1H, m), 3.83–3.98 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J = 47.4$ Hz), 4.68–4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J = 10.6, 2.1$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 16.7, 2.1$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 16.7, 10.6$ Hz), 6.87 (1H, br s), 7.03–7.09 (2H, m), 7.18–7.25 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.40–8.47 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 622 $[M+H]^+$.	Ejemplo de referencia N8
6	3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(propan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-^1H (CDCl_3) δ: 1.28 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.89–2.08 (4H, m), 3.50–3.62 (1H, m), 3.69–3.79 (1H, m), 3.83–3.97 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.06–4.17 (1H, m), 4.67–4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 17.0, 10.9$ Hz), 6.67–6.72 (1H, m), 7.03–7.08 (2H, m), 7.19–7.24 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.40–8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 590 $[M+H]^+$.	Ejemplo de referencia N12

Tabla 36-2

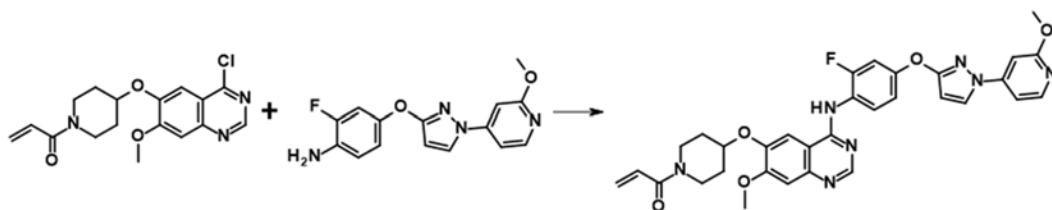
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5	7 N-terc-Butil-3-{2,5-difluoro-4-[(7-metoxi-6-[[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.77-2.19 (4H, m), 3.39-3.79 (2H, m), 3.79-4.10 (5H, m), 4.66-4.79 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.29 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.75 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 10.9, 7.3 Hz), 7.30-7.42 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 11.8, 7.6 Hz), 8.72 (1H, s). MS m/z: 622 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia N3
10	8 3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-[[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 0.71-0.76 (2H, m), 0.85-0.93 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.88-2.08 (4H, m), 3.49-3.63 (1H, m), 3.67-3.79 (1H, m), 3.81-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz), 6.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.19-7.25 (2H, m), 7.32 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39-8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 602 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia N9

Ejemplo 9 1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[1-(2-metoxipiridin-

4-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-

il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

20



A una suspensión de 1-{4-[4-cloro-7-

25 metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (199

mg, 0.571 mmol) y 2-fluoro-4-([1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]oxi)anilina (165 mg, 0.548 mmol) en 2-propanol (15 mL), se le añadió una solución mixta de ácido trifluoroacético/2-propanol (1:4) (0.210 mL, 0.548 mmol) y la
 5 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para apagar y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
 10 Los materiales insolubles se filtraron y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (275 mg, 0.450 mmol, rendimiento 82.0%).

15 RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.66-1.78 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.44-3.56 (2H, m), 3.83-3.90 (2H, m), 3.90 (3H, m), s), 3.94 (3H, s), 4.71-4.81 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.1 Hz), 6.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, s),
 20 s), 7.26 (1H, dd, J = 11.3, 2.8 Hz), 7.37-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.90 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.35 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.31 (1H, s). MS m/z: 612 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los
 25 siguientes compuestos a partir de los intermediarios

correspondientes.

Tabla 37-1

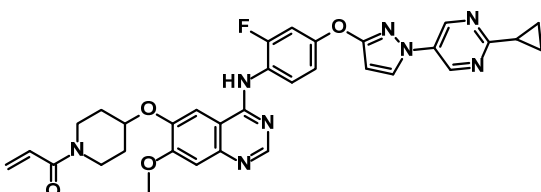
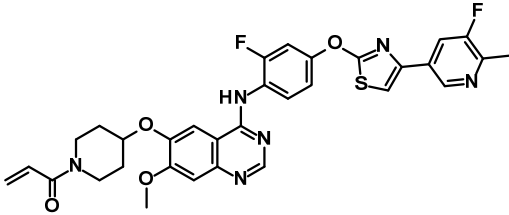
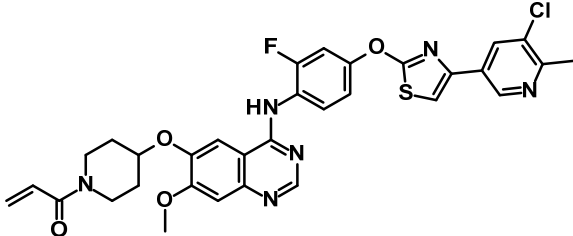
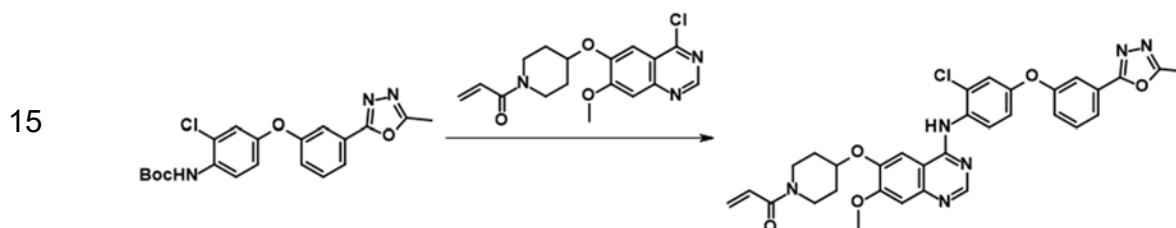
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5 10	1-(4-{{4-(4-{{1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.06-1.22 (4H, m), 1.86-2.11 (4H, m), 2.24-2.40 (1H, m), 3.47-3.62 (1H, m), 3.66-3.79 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.67-4.78 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 11.0, 1.8 Hz), 6.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.5, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.5, 11.0 Hz), 7.08-7.25 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36-8.47 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.88 (2H, s). MS m/z: 623 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia K5
10 15	1-(4-{{4-(2-Fluoro-4-{{4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il}oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.67-1.78 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.47 (3H, d, J = 3.1 Hz), 3.44-3.55 (2H, m), 3.83-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.71-4.81 (1H, m), 5.63-5.69 (1H, m), 6.05-6.14 (1H, m), 6.74-6.85 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.34-7.40 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.84-8.01 (3H, m), 8.38 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS m/z: 631 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia M5

Tabla 37-2

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
12	1-(4-{{4-(4-{{4-(5-Cloro-6-metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il}oxi}-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi}piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.65-1.80 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.44-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.71-4.82 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.10 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.40 (1H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 7.69 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.86-7.94 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.38 (1H, s). MS m/z: 647 [M+H]⁺	Ejemplo de referencia M6

Ejemplo 13

1-{4-[(4-{2-Cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona



A una solución de {2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}carbamato de terc-butilo (72.5 mg, 0.180 mmol) en diclorometano (3 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó mediante la adición de diclorometano y luego la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido,

se le añadieron 2-propanol (10 mL) y 1-{4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxil]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (50.4 mg, 0.145 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 1-{4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxil]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (15.2 mg, 0.0437 mmol) y 2-propanol (5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de gel de amino sílice y se eluyó con 2-propanol. La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol). El producto obtenido, aproximadamente purificado, se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (42.8 mg, 0.0698 mmol, rendimiento 38.7%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.92-2.11 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.52-3.61 (1H, m), 3.67-3.78 (1H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.67-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 17.0, 10.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.2, 3.1 Hz), 7.17-7.25 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.50 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, s), 7.64-7.69 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.62-8.73 (2H, m). MS m/z: 613 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los

siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 38-1

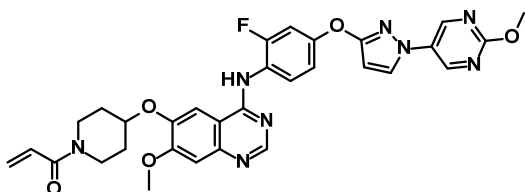
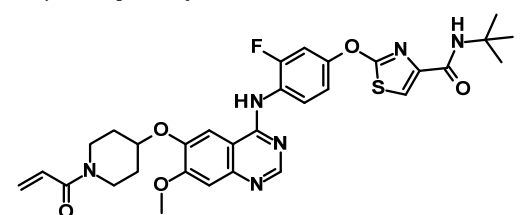
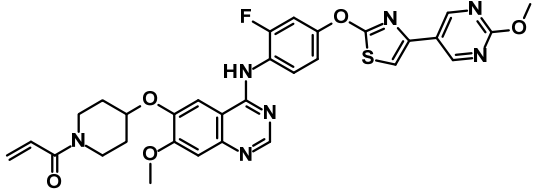
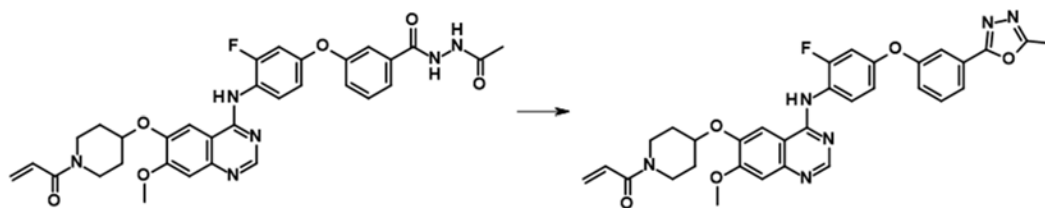
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5 14	1-(4-{{4-(2-Fluoro-4-{{1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-3-il}oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.88-2.13 (4H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.67-3.80 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.66-4.79 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.7, 1.8 Hz), 6.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.8, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.8, 10.7 Hz), 7.08-7.29 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.35-8.45 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.83 (2H, s). MS m/z: 613 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia K4
10 15	N-terc-Butil-2-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{{1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il}oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.37 (9H, s), 1.61-1.77 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.37-3.58 (2H, m), 3.83-4.00 (5H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 5.69 (1H, dd, J = 10.7, 2.5 Hz), 6.12 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 16.9, 10.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 10.7, 2.8 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.80 (1H, s), 7.90 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 9.53 (1H, br s). MS m/z: 621 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia H3

Tabla 38-2

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5 16	1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[4-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.66-1.79 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.83-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.9, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.9, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.39 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.01 (2H, s), 9.37 (1H, br s). MS m/z: 630 [M+H]⁺	Ejemplo de referencia L2

10 **Ejemplo 17** 1-{4-[(4-{2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) fenoxi] anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona

15



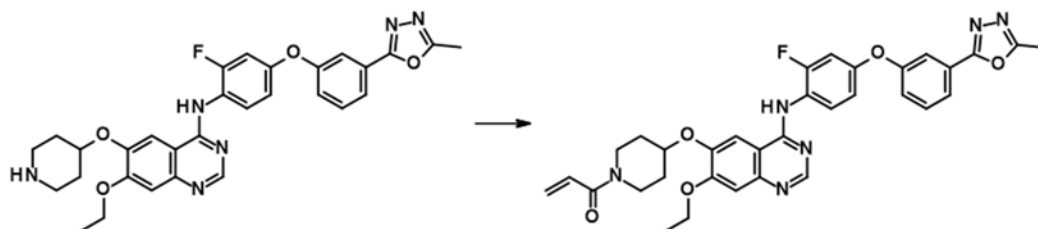
A una suspensión de N'-acetil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-en-1-yl)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}benzohidrazida (130 mg, 0.212 mmol), trifenilfosfina (170 mg, 0.648 mmol) y trietilamina (147 µL, 1.06 mmol) en diclorometano (2.5 mL), se le añadió hexacloroetano (154 mg, 0.651 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron hexacloroetano (6.2 mg, 0.322 mmol), trifenilfosfina (83.7 mg, 0.319 mmol) y trietilamina (88.2 µL, 0.633 mmol) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo y diclorometano/metanol). Al producto aproximadamente purificado, se le añadió una mezcla
 5 de solvente de hexano/2-propanol (1:1) para formar una suspensión. El sólido se recolectó por filtración y luego se lavó con el mismo solvente mixto y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (48.9 mg, 0.0820 mmol, rendimiento 38.6%).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.89-2.09 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.51-3.61 (1H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.68-4.76 (1H, m), 5.68-5.75 (1H, m), 6.26-6.35 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J = 16.8, 10.7 Hz), 6.89 -6.97 (2H, m), 7.17-
 7.33 (4 H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.67-7.70 (1H, m),
 15 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, t, J = 9.5 Hz), 8.69 (1H, s). MS m/z: 597 [M+H]⁺.

Ejemplo 18 1-{4-[(7-Etoxi-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-
 1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-
 il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona

20



25

A una solución de 7-etoxi-N-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-
 1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-6-[(piperidin-4-

il)oxil]quinazolin-4-amina en N,N-dimetilacetamida (4 mL), se le añadió cloruro de acrililoilo (0.035 mL, 0.44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración y luego el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol). Al producto obtenido como aproximadamente purificado, se le añadieron acetato de etilo y hexano, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (33 mg, 0.054 mmol, rendimiento 15%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.54 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.98-2.01 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.59-3.61 (1H, m), 3.86-3.88 (3H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.68-4.71 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.7, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 16.7, 10.3 Hz), 6.91-6.94 (2H, m), 7.21-7.29 (4 H, m), 7.50 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40-8.47 (1H, m), 8.68 (1H, s). MS m/z: 611 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

Tabla 39-1

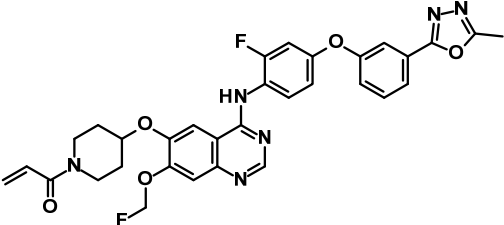
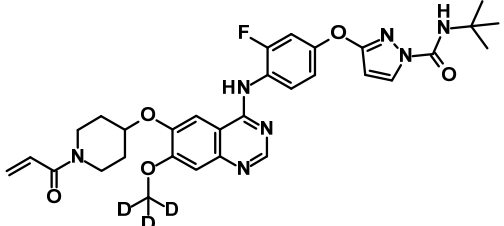
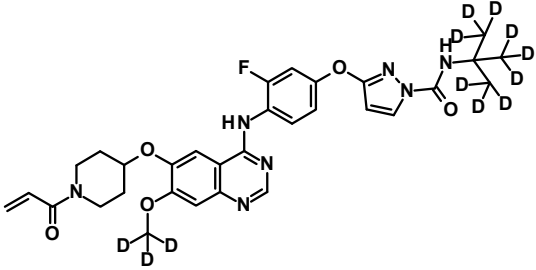
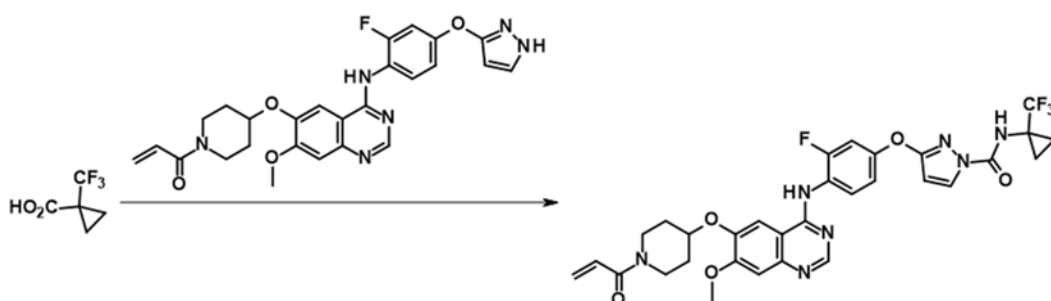
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
19	1-(4-[[7-(Fluorometoxi)-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-il]oxi]piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2.01-2.03 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 3.80-3.87 (3H, br m), 4.76-4.76 (1H, m), 5.73 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.91 (2H, d, J = 53.1 Hz), 6.32 (1H, dd, J = 16.5, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 16.5, 10.4 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.22-7.24 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.71 (1H, s). MS m/z: 615 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia T2
20	N-terc-Butil-3-{3-fluoro-4-[(7-[(²H₃)metiloxi]-6-[[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H(CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.99-2.06 (4H, m), 3.57 (1H, br s), 3.75 (1H, br s), 3.91 (2H, br s), 4.70-4.72 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.6, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 6.81 (1H, br s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.16 (1H, br s), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.69 (1H, s). MS m/z: 607 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia T3

Tabla 39-2

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
21	3-{3-Fluoro-4-[(7-[(²H₃)metiloxi]-6-{[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-[2-(²H₆)propan-2-il]-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H(CDCl₃) δ: 1.99-2.06 (4H, m), 3.58 (1H, br s), 3.75 (1H, br s), 3.92 (2H, br s), 4.70-4.72 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.1, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.1, 10.4 Hz), 6.80 (1H, s), 7.01-7.06 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 8.69 (1H, s). MS m/z: 616 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia T4

Ejemplo 22 3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-pirazol-1-carboxamida



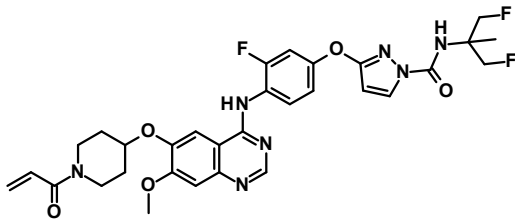
A una solución de ácido trifluorometilciclopropano-1-carboxílico (33 mg, 0.21 mmol) en tolueno (3 mL), se le añadieron trietilamina (0.124 mL, 0.895 mmol) y difenilfosforilazida (0.062 mL, 0.29 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar, se añadió una suspensión de 1-{4-[(4-{2-fluoro-4-[(1H-pirazol-3-il)oxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-

il)oxil]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (90 mg, 0.18 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a 40°C durante 30 minutos, a 50°C durante 2 horas, a 60°C durante 2 horas, a 70°C durante 1 hora y a 85°C durante 6 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (62 mg, 0.095 mmol, rendimiento 53%).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.24-1.30 (2H, m), 1.40-1.45 (2H, m), 1.91-2.08 (4H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.66-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.9, 1.8 Hz), 6.06 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.4, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.4, 10.9 Hz), 7.04-7.10
15 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, br s), 8.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.42-8.49 (1H, m), 8.70 (1H, s). MS m/z: 656 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir del correspondiente ácido
20 carboxílico.

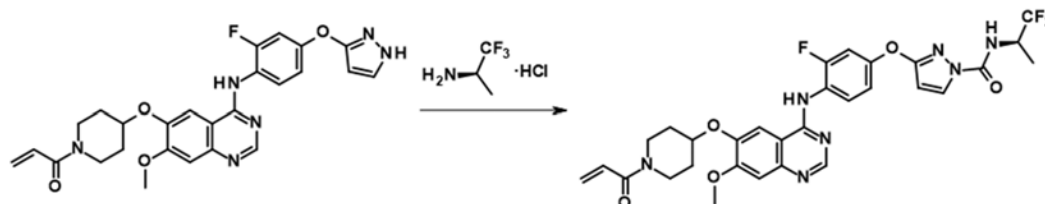
Tabla 40

Ejemplo	Compuesto	Ácido carboxílico
5 23	N-(1,3-Difluoro-2-metilpropan-2-il)-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-[[1-(prop-2-en-1-yl)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.50-1.57 (3H, m), 1.89-2.10 (4H, m), 3.51-3.63 (1H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 3.81-3.99 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.50-4.80 (5H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.3, 1.5 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.7, 1.5 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 16.7, 10.3 Hz), 7.01-7.09 (3H, m), 7.24-7.37 (3H, m), 8.11 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.34-8.50 (1H, m), 8.68 (1H, s). MS m/z: 640 [M+H]⁺.	Ácido 3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoico

10

Ejemplo 24 3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-[[1-(prop-2-en-1-yl)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]-1H-pirazol-1-carboxamida

15



20

25

A una solución de 1-{4-[(4-{2-fluoro-4-[(1H-pirazol-3-il)oxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (75 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (3 mL), se le añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (35 mg, 0.17 mmol) y trietilamina (0.082 mL, 0.59 mmol) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos y a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se añadió clorhidrato de (R)-2-amino-1,1,1-trifluoropropano (27 mg, 0.18 mmol) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante
 5 cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (63.5 mg, 0.0987 mmol, rendimiento del 66%).

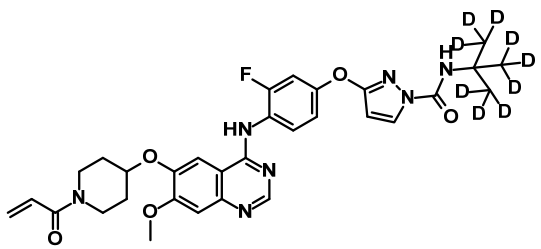
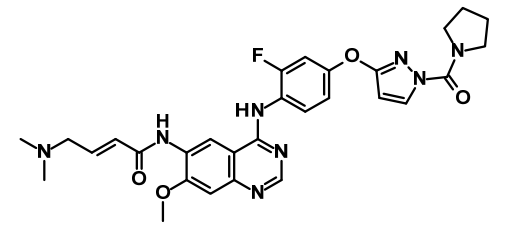
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.46 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.91-2.08 (4H, m), 3.52-3.61 (1H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.84-3.98 (2H,
 10 m), 4.02 (3H, s), 4.63-4.75 (2H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.5, 1.8 Hz), 6.07 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.7, 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 16.7, 10.5 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.32 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.43-8.51 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 644 [M+H]⁺.

15 Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes intermediarios y aminas.

20

25

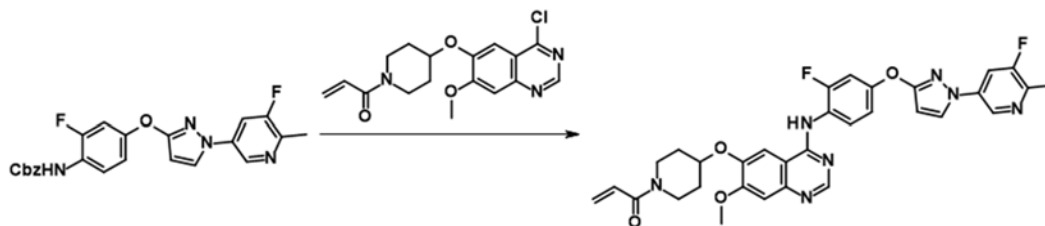
Tabla 41

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
		Amina
5	25 3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-[[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-il]amino]fenoxi}-N-[2-(²H₃)metil(²H₆)propan-2-il]-1H-pirazol-1-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.90-2.10 (4H, m), 3.50-3.63 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.83-4.00 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.72 (1H, dd, J = 10.3, 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 17.0, 1.8 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.80 (1H, br s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.39-8.46 (1H, m), 8.69 (1H, s). MS m/z: 613 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Q2 2-Amino-2-metil-d₃-propano-1,1,1,3,3,3-d₆
10		
15	26 (2E)-4-(Dimetilamino)-N-[4-(2-fluoro-4-[[1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-3-il]oxi]anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.84-2.05 (4H, m), 2.34 (6H, s), 3.14-3.24 (2H, m), 3.57-3.76 (2H, m), 3.83-4.02 (2H, m), 4.08 (3H, s), 6.03 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.26 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.98-7.15 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.53 (1H, m), 8.17 (1H, br s), 8.21 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.27 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, s), 9.17 (1H, s). MS m/z: 575 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Z3 Pirrolidina

Ejemplo 27 1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-

metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-

metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



A una suspensión de (2-fluoro-4-([1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}fenil)carbamato de bencilo (86.0 mg, 0.197 mmol) en etanol (4 mL), se le añadió paladio al 10% sobre carbono (M) húmedo (43.0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se filtraron los materiales insolubles y se eluyó la mezcla de reacción con etanol. La solución eluida se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron 1-{4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxil]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (74.0 mg, 0.213 mmol) y 2-propanol (8.0 mL). A la mezcla de reacción, se le añadió una solución mixta (0.0754 mL, 0.197 mmol) de ácido trifluoroacético/2-propanol (1:4) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles y luego se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (102 mg, 0.167 mmol, rendimiento 84.6%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.66-1.79 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.46-2.48 (3H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.71-4.80 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.4

10

15

20

pirazol-3-il]oxi}-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The starting material is a complex molecule with a quinoline core, a morpholine ring, and a 1H-imidazole-4-yl group. It reacts with 2-chloro-5-fluoropyridine to form compound 10, where the imidazole ring is substituted with a 4-chlorophenyl group.

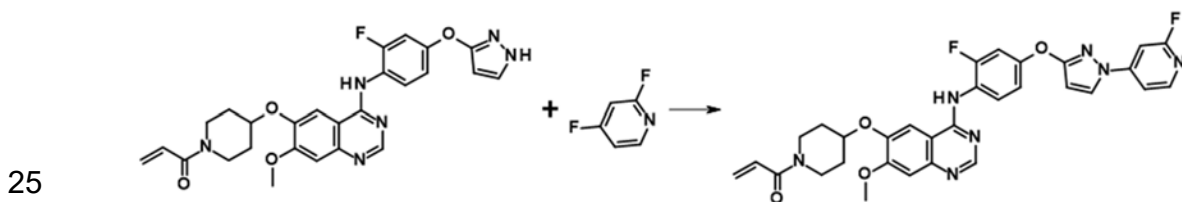
25

3-iloxi) anilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi) piperidin-1-

il]prop-2-en-1-ona (120 mg, 0.238 mmol) y 2-cloro-4-fluoropiridina (0.0282 mL, 0.285 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2 mL), se le añadió carbonato de cesio (234 mg, 0.719 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles y luego se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (93.3 mg, 0.152 mmol, rendimiento 63.6%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.66-1.79 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, m, s), 4.71-4.80 (1H, m), 5.61-5.71 (1H, m), 6.03-6.13 (1H, m), 6.41-6.44 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.11-7.32 (3H, m), 7.57 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.76-7.81 (1H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.70-8.75 (1H, m), 9.31 (1H, s). MS m/z: 616 [M+H]⁺.

Ejemplo 30 1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

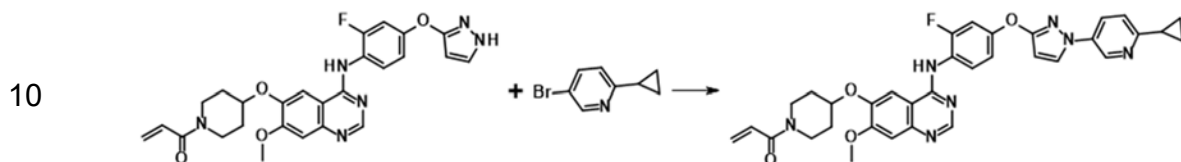


A una solución de 1-[4-({4-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-3-iloxi)anilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (200 mg, 0.396 mmol) y 2,4-difluoropiridina (0.054 mL, 0.60 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.0 mL), se le
 5 agregó carbonato de cesio (324 mg, 0.995 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo. Se filtraron los
 10 materiales insolubles y se eluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo. La solución eluida se lavó con agua y solución salina saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles y luego se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo
 15 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol). El producto aproximadamente purificado se disolvió en acetato de etilo, se diluyó con hexano y se solidificó. La suspensión se concentró a presión reducida y luego se secó a presión reducida para obtener el
 20 compuesto del título (121 mg, 0.201 mmol, rendimiento del 50.8%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.64-1.77 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.94 (3H, m), s), 4.72-4.81 (1H, m), 5.67 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.10 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.82 (1H, dd,

$J = 16.6, 10.4 \text{ Hz}$), $7.16 \text{ (1H, dd, } J = 8.6, 2.5 \text{ Hz)}$, 7.22 (1H, s) , $7.29 \text{ (1H, dd, } J = 11.0, 2.5 \text{ Hz)}$, $7.49\text{--}7.60 \text{ (2H, m)}$, $7.74 \text{ (1H, d, } J = 5.5 \text{ Hz)}$, 7.90 (1H, s) , $8.29 \text{ (1H, d, } J = 6.1 \text{ Hz)}$, 8.35 (1H, s) , $8.74 \text{ (1H, d, } J = 2.5 \text{ Hz)}$, 9.35 (1H, br s) . MS m/z : 600 [M+H]^+ .

Ejemplo 31 1-([4-([4-(4-([1-(6-Ciclopropilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi)-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona



Una suspensión de 1-[4-([4-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-3-iloxi)anilino]-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona (200 mg, 0.392 mmol), yoduro de cobre (I) (37.7 mg, 0.198 mmol), 3-bromo-6-(ciclopropil)piridina (122 mg, 0.616 mmol), N,N-dimetilglicina (46.1 mg, 0.447 mmol) y carbonato de potasio (115 mg, 0.835 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2.7 mL) se agitó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo, se pasó a través de una capa de Celite y se eluyó con acetato de etilo. La solución eluida se lavó con agua (x 2) y solución salina saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los materiales insolubles y luego se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó

15

20

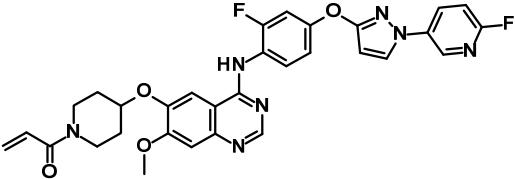
25

mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de etilo/metanol y cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (65.2 mg, 0.105 mmol, rendimiento 26.5%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 0.92-1.00 (4H, m), 1.64-1.79 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.71-4.79 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.29 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.18- 7.24 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.44-8.48 (1H, m), 8.82 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.29 (1H, s). MS m/z: 622 [M+H]⁺.

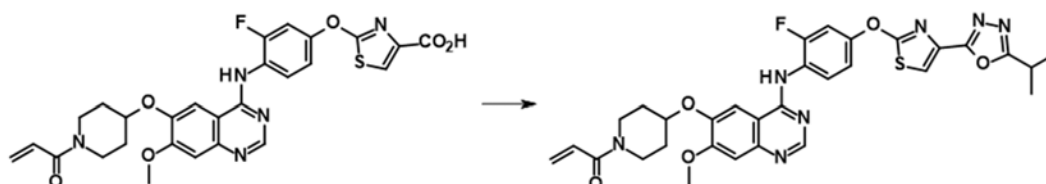
Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes compuestos de bromo.

Tabla 43

Ejemplo	Compuesto	Compuesto bromo
32	1-(4-{{4-(2-Fluoro-4-{{1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}oxi)anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.65-1.79 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42-3.54 (2H, m), 3.81-3.92 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.71-4.79 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.90 (1H, s), 8.31-8.40 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.63-8.68 (1H, m), 9.30 (1H, s). MS m/z: 600 [M+H]⁺.	5-Bromo-2-fluoropiridina

Ejemplo 33 1-[4-({4-[2-Fluoro-4-({4-[5-(propan-2-

il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-tiazol-2-il}oxi)anilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona



A una solución de ácido 2-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-[[1-(prop-2-en-1-yl)piperidin-4-il]oxi]quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxílico (151 mg, 0.266 mmol), isobutirohidrazida (57.1 mg, 0.559 mmol) y trietilamina (0.11 mL, 0.79 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL), se le añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (157 mg, 0.413 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de

reacción se diluyó mediante la adición de solución salina saturada y se sonicó para formar una suspensión, y luego la suspensión se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua y hexano y se secó a presión reducida. Al sólido obtenido se le

5 añadieron trietilamina (0.11 mL, 1.3 mmol), cloruro de p-toluensulfonilo (102 mg, 0.535 mmol) y cloroformo (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en

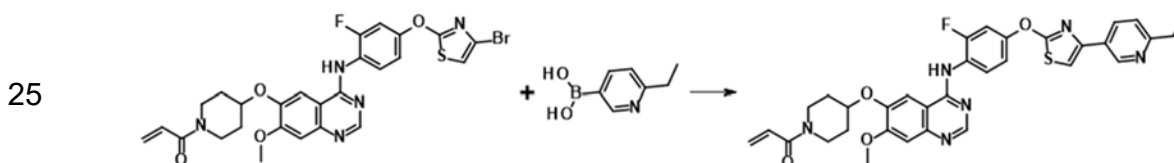
10 columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) y cromatografía en columna de gel de amino sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (47.0 mg, 0.0744 mmol, rendimiento 27.9%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.35 (6H, d, J = 7.4 Hz), 1.65-1.79 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 3.22-3.33 (1H, m), 3.44-3.55

15 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.72-4.80 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.9, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.9, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.69 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS m/z: 632

20 [M+H]⁺.

Ejemplo 34 1-(4-{[4-(4-{[4-(6-Etilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

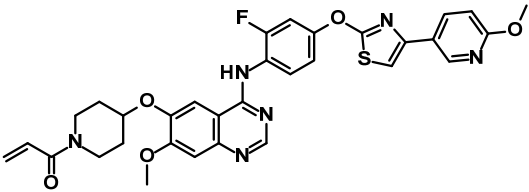
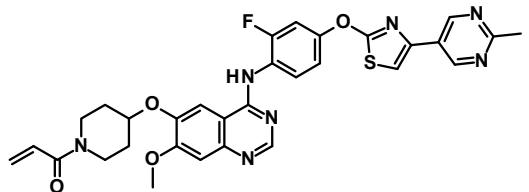


Una suspensión de 1-{4-[(4-{4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2-fluoroanilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (99.9 mg, 0.166 mmol),
 5 ácido 2-etilpiridin-5-borónico (50.9 mg, 0.337 mmol),
 carbonato de cesio (170 mg, 0.523 mmol) y aducto en
 diclorometano de dicloruro de [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (15.2 mg, 0.0186
 mmol) en agua (0.150 mL) y 1,2-dimetoxietano (3.0 mL) se agitó
 10 a 120°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La
 mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, los
 materiales insolubles se filtraron y la mezcla de reacción se
 eluyó con acetato de etilo. La solución eluida se concentró a
 presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante
 15 cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de
 etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (52.5 mg,
 0.0838 mmol, rendimiento 50.4%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.67-
 1.79 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.78 (2H, q, J = 7.4 Hz),
 20 3.42-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.72-4.81
 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.7, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J =
 16.6, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.7 Hz), 7.23 (1H, s),
 7.28-7.40 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.63-7.75 (2H, m), 7.91
 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.94
 25 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.37 (1H, s). MS m/z: 627 [M+H]⁺.

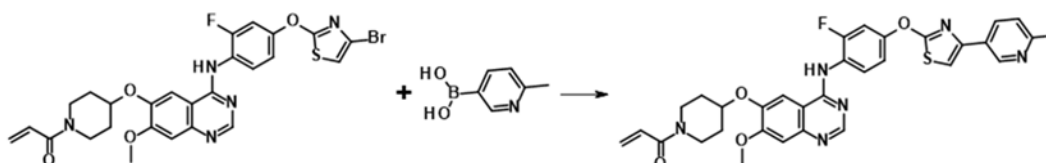
Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes ácidos borónicos.

Tabla 44

Ejemplo	Compuesto	Ácido borónico
35	1-(4-{{4-(2-Fluoro-4-{{4-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il}oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.67-1.79 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 3.43-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (5H, m), 3.95 (3H, s), 4.71-4.81 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.5 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.38 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.67 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.91 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.37 (1H, s). MS m/z: 629 [M+H]⁺.	Ácido 2-metoxipiridin-5-borónico
36	1-(4-{{4-(2-Fluoro-4-{{4-(2-metilpiridin-5-il)-1,3-tiazol-2-il}oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.63-1.81 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.41-3.56 (2H, m), 3.81-4.01 (5H, m), 4.71-4.82 (1H, m), 5.62-5.73 (1H, m), 6.05-6.17 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 16.9, 10.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.33-7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.63-7.75 (1H, m), 7.85-7.97 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.03-9.14 (2H, m), 9.37 (1H, s). MS m/z: 614 [M+H]⁺.	Ácido (2-metilpiridin-5-il)borónico

Ejemplo 37 1-(4-{{4-(2-Fluoro-4-{{4-(6-metilpiridin-

3-il)-1,3-tiazol-2-il}oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

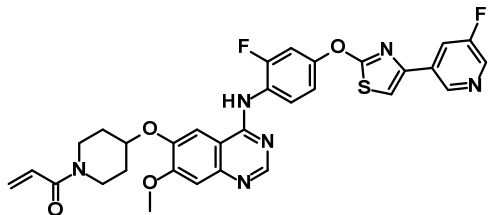


Una suspensión de 1-{4-[(4-{4-[(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2-fluoroanilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona (101 mg, 0.168 mmol), ácido 2-metil-5-piridinilborónico (49.9 mg, 0.364 mmol),
 5 carbonato de cesio (115 mg, 0.354 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12.4 mg, 0.0107 mmol) en agua (0.050 mL) y 1,2-dimetoxietano (1.7 mL) se agitó a 160°C con irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano. Los materiales
 10 insolubles se filtraron y la mezcla de reacción se eluyó con tetrahidrofurano. La solución eluida se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol). El producto aproximadamente purificado se purificó mediante
 15 cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título (54.1 mg, 0.0883 mmol, rendimiento 52.7%).

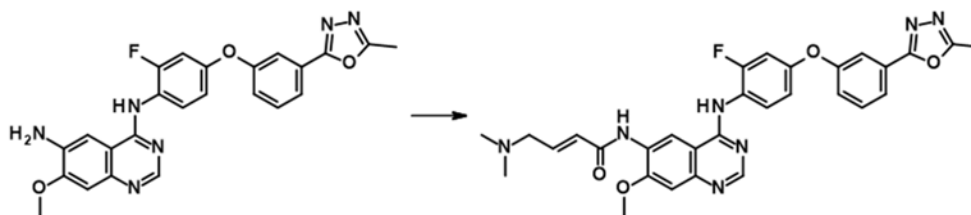
RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.67-1.79 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.44-2.56 (3H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.82-3.92 (2H, m),
 20 3.95 (3H, s), 4.72-4.81 (1H, m), 5.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 16.6, 2.1 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27-7.39 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.91 (1H, d, J = 1.8 Hz),
 25 9.37 (1H, s). MS m/z: 613 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir del correspondiente ácido borónico.

Tabla 45

Ejemplo	Compuesto	Ácido borónico
38	1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[4-(5-fluoropiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.66-1.78 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.82-3.91 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.73-4.81 (1H, m), 5.62-5.70 (1H, m), 6.05-6.13 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 16.6, 10.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.87-7.97 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 11.7 Hz), 8.38 (1H, s), 8.51-8.54 (1H, m), 8.94 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS m/z: 617 [M+H]⁺.	Ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico

Ejemplo 39 (2E)-4-(Dimetilamino)-N-(4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)but-2-enamida



Clorhidrato de ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (101 mg, 0.611 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y cloruro de oxalilo (52 µL, 0.61 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se añadieron al mismo. La mezcla se agitó a 50°C durante 20 minutos y se añadió una solución de N4-{2-fluoro-4-

[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]fenil}-7-metoxiquinazolin-4.6-diamina (140 mg, 0.305 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener el compuesto del título (89 mg, 0.16 mmol, rendimiento del 51%).

10 RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 2.19 (6 H, s), 2.58 (3H, s), 3.08 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.02 (3H, s), 6.59 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.79 (1H, dt, J = 15.3, 5.5 Hz), 6.97-7.00 (1H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.37-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.58 (1H, s), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.68 (1H, s), 9.71 (1H, s). MS m/z: 570 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los intermediarios correspondientes.

20

25

Tabla 46-1

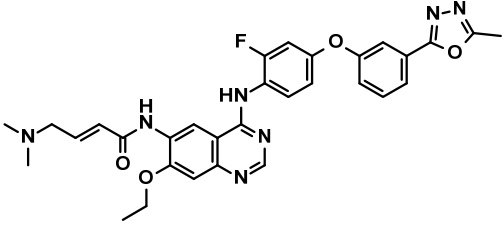
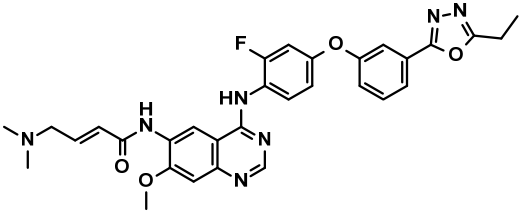
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5 40	(2E)-4-(Dimetilamino)-N-(7-etoxi-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-il)but-2-enamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.19 (6H, s), 2.58 (3H, s), 3.09 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.78-6.81 (1H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.70 (1H, s). MS m/z: 584 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X3
10 15 41	(2E)-4-(Dimetilamino)-N-(4-{4-[3-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluoroanilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)but-2-enamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.18 (6H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.08 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.02 (3H, s), 6.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.79 (1H, dt, J = 15.3, 6.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.27 (1H, s), 7.36-7.39 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.60-7.61 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79-7.81 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.68 (1H, s), 9.71 (1H, s). MS m/z: 584 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X4

Tabla 46-2

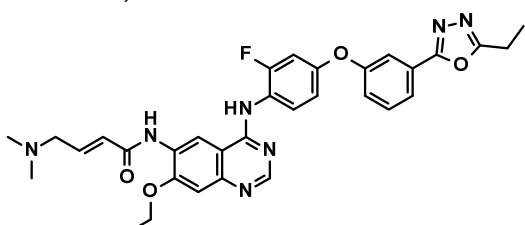
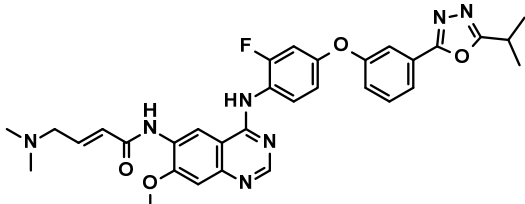
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5 42	(2E)-4-(Dimetilamino)-N-(7-etoxi-4-{4-[3-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluoroanilino}quinazolin-6-il)but-2-enamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.7 Hz), 2.19 (6H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.09 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 6.7 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.80 (1H, dt, J = 15.3, 6.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.61-7.60 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.70 (1H, s). MS m/z: 598 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X5
10 43	(2E)-4-(Dimetilamino)-N-[4-(2-fluoro-4-{3-[5-(propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenoxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.46 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.35 (6H, s), 3.16-3.35 (3H, m), 4.07 (3H, s), 6.27 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.86-6.96 (2H, m), 6.98-7.09 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.42-7.55 (2H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.13-8.34 (2H, m), 8.66 (1H, s), 9.17 (1H, s). MS m/z: 598 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X6

Tabla 46-3

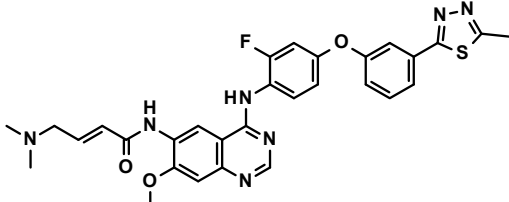
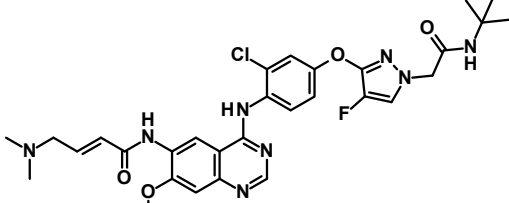
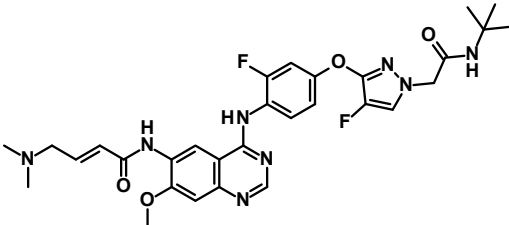
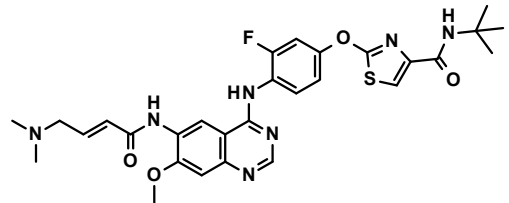
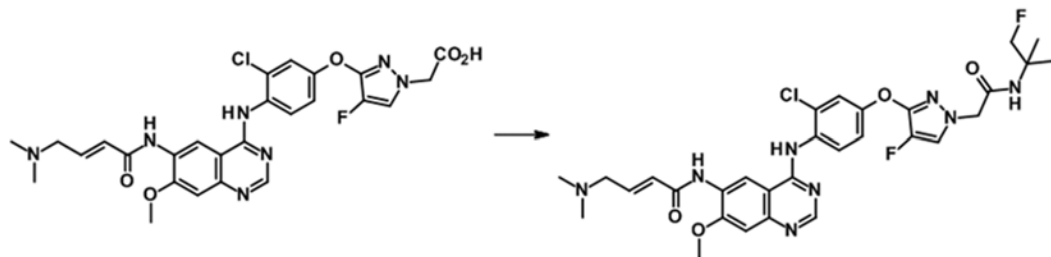
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5 44	(2E)-4-(Dimetilamino)-N-(4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2.48 (6H, s), 2.83 (3H, s), 3.31-3.43 (2H, m), 4.07 (3H, s), 6.35-6.46 (1H, m), 6.88-6.95 (2H, m), 6.98-7.09 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.42-7.54 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 8.21-8.31 (2H, m), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, s). MS m/z: 586 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X7
10 15 45	(2E)-N-[4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-cloroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.27 (9H, s), 2.79 (6H, s), 3.89-4.11 (5H, m), 4.60 (2H, s), 6.71-6.96 (2H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 7.96-8.02 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.04-9.10 (1H, m), 10.06-10.15 (1H, m), 10.40-10.59 (1H, m). MS m/z: 625 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X8

Tabla 46-4

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
5 46	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-fluoroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-(dimetilamino)but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 2.33 (6H, s), 3.16-3.20 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.96 (1H, br s), 6.25 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.97-7.08 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.48 (1H, br s), 8.17 (1H, br s), 8.21-8.28 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 609 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X10
10 15 47	N-terc-Butil-2-{4-[(6-{[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoi]amino}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]-3-fluorofenoxi}-1,3-tiazol-4-carboxamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.32 (6H, s), 3.18 (2H, dd, J = 5.5, 1.2 Hz), 4.08 (3H, s), 6.25 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.95 (1H, s), 7.00-7.08 (1H, m), 7.15-7.23 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.49 (1H, t, J = 8.9 Hz), 8.69 (1H, s), 9.19 (1H, s). MS m/z: 594 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia X11

Ejemplo 48 (2E)-N-(4-{2-Cloro-4-[(4-fluoro-1-{2-[(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)amino]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il)oxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida

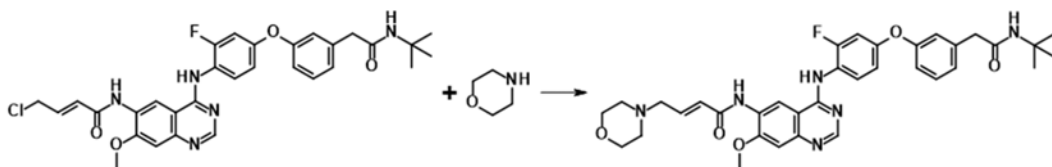


A una solución de ácido (3-{3-cloro-4-[(6-{[(2E)-4-

(dimetilamino)but-2-enoil]amino}-7-metoxiquinazolin-4-il)amino]fenoxi}-4-fluoro-1H-pirazol-1-il)acético (45.8 mg, 0.0804 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.055 mL, 0.32 mmol) y clorhidrato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina (12.9 mg, 0.101 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.877 mL), se le añadió hexafluorofosfato de 1-[bis (dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (50.1 mg, 0.132 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol diclorometano/metanol) y cromatografía en columna de gel de sílice modificada con amina (acetato de etilo/metanol). El sólido obtenido se lavó con hexano y luego se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (22.7 mg, 0.0353 mmol, rendimiento 43.9%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.21-1.28 (6H, m), 2.20 (6H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.65 (2H, s), 6.52-6.64 (1H, m), 6.71-6.86 (1), 7.06-7.16 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.93-8.07 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.62-9.76 (2H, m). MS m/z: 643 [M+H]⁺.

Ejemplo 49 (2E)-N-[4-(4-{3-[2-(terc-butilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]-4-(morfolin-4-il)but-2-enamida



A una solución de (2E)-N-[4-(4-{3-[2-(terc-butylamino)-2-oxoetil]fenoxi}-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]-4-clorobut-2-enamida (47.5 mg, 0.0802 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL), se le añadió morfolina (0.0076 mL, 0.088 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió morfolina (0.0076 mL, 0.088 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de etilo/metanol). El producto aproximadamente purificado se disolvió en acetato de etilo y se le añadió hexano. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (41.4 mg, 0.0644 mmol, rendimiento 80.3%).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.23 (9H, s), 2.36-2.44 (4H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.55-3.68 (4H, m) m), 4.01 (3H, s), 6.53-6.65 (1H, m), 6.72-6.89 (2H, m), 6.93-7.11 (4H, m), 7.26 (1H, s), 7.31-7.53 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.60-9.74 (2H, m). MS m/z: 643 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes

intermediarios y aminos.

Tabla 47-1

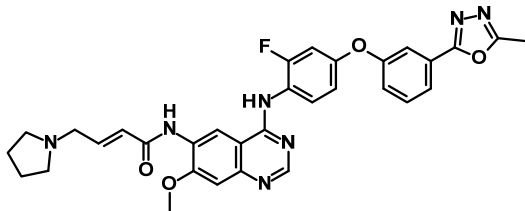
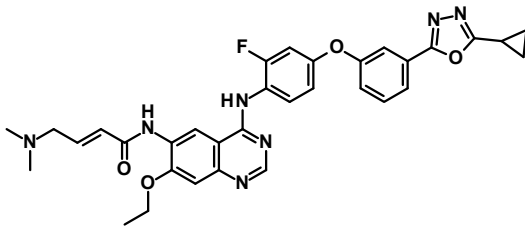
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
		Amina
5	(2E)-N-(4-{2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enamida	Ejemplo de referencia Y2
50		
10	RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.69-1.74 (4H, m), 2.44-2.53 (4H, m), 2.58 (3H, s), 3.25 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.02 (3H, s), 6.60 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.36-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.67 (1H, s), 9.71 (1H, s). MS m/z: 596 [M+H]⁺.	Pirrolidina
15	(2E)-N-(4-{4-[3-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-2-fluoroanilino}-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida	Ejemplo de referencia Y4
51		
20	RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.10-1.20 (4H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.19 (6H, s), 2.28-2.35 (1H, m), 3.09 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.80 (1H, dt, J = 15.3, 6.1 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.34-7.37 (1H, m), 7.51 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.59-7.62 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.39 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.70 (1H, s). MS m/z: 610 [M+H]⁺.	Dimetilamina (solución en tetrahidrofurano)

Tabla 47-2

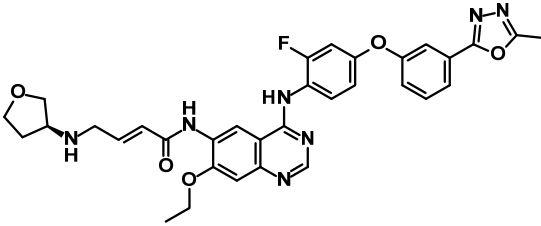
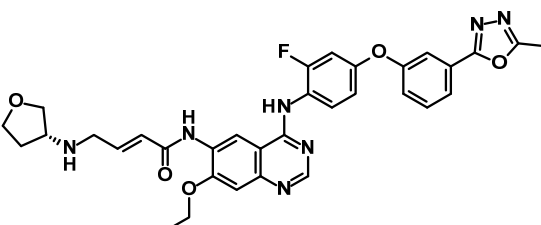
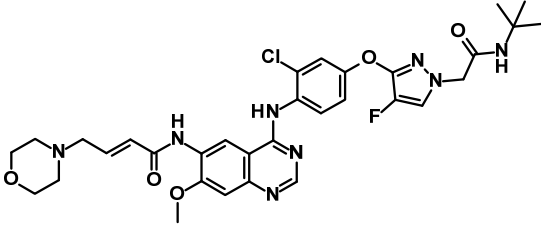
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
		Amina
5	(2E)-N-(7-Etoxi-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-il)-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]but-2-enamida 	Ejemplo de referencia Y3
10	52 RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.64-1.71 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.58 (3H, s), 3.29-3.37 (4H, m), 3.29-3.37 (4H, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 4.29 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.57 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.88 (1H, dt, J = 15.3, 5.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 11.3, 2.8 Hz), 7.25 (1H, s), 7.37-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.39 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.70 (1H, s). MS m/z: 626 [M+H]⁺.	(3S)-3-Aminotetrahidrofurano
15	(2E)-N-(7-Etoxi-4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}quinazolin-6-il)-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]but-2-enamida 	Ejemplo de referencia Y3
20	53 RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.64-1.71 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.58 (3H, s), 3.29-3.37 (4H, m), 3.29-3.37 (4H, m), 3.41-3.44 (1H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 4.29 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.57 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.88 (1H, dt, J = 15.3, 5.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 11.3, 2.8 Hz), 7.25 (1H, s), 7.37-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.39 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.70 (1H, s). MS m/z: 626 [M+H]⁺.	(3R)-3-Aminotetrahidrofurano

Tabla 47-3

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
		Amina
5	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-cloroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-(morfolin-4-il)but-2-enamida  RMN- ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (9H, s), 2.26-2.52 (4H, m), 3.05-3.22 (2H, m), 3.50-3.72 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.52-6.87 (2H, m), 7.06-7.16 (1H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.41-7.53 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.95-8.00 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.53-9.90 (2H, m). MS m/z: 667 [M+H] ⁺ .	Ejemplo de referencia Y5
		Morfolina

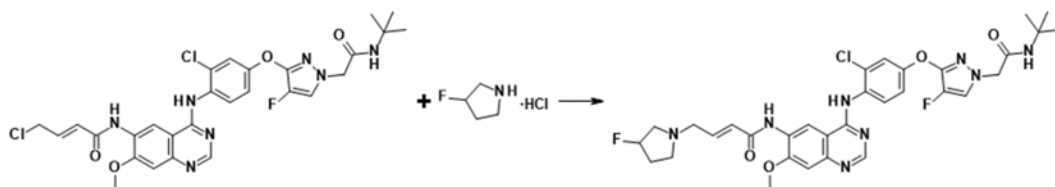
10

Ejemplo**55**

rac-(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-

butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-cloroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-enamida

15



A una solución de (2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-

20

cloroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-clorobut-2-enamida (48.2 mg, 0.0782 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.0244 mL, 0.143 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL), se le añadió clorhidrato de 3-fluoropirrolidina (20.9 mg, 0.166 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 4

25

horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de amino sílice (acetato de etilo/metanol) y cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol). El producto aproximadamente purificado se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo, luego se añadió hexano y el sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó a presión reducida a 60°C para obtener el compuesto del título (30.2 mg, 0.0451 mmol, rendimiento 57.7%).

RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1.35 (9H, s), 1.95-2.35 (2H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.68-2.87 (1H, m), 2.95-3.16 (2H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.10-5.36 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.31-7.36 (1H, m), 7.57-7.89 (3H, m), 8.33 (1H, s), 9.01 (1H, s). MS m/z: 669 [M+H]⁺.

Mediante un método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes intermediarios y aminas.

Tabla 48-1

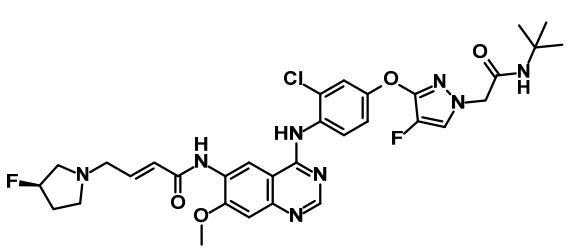
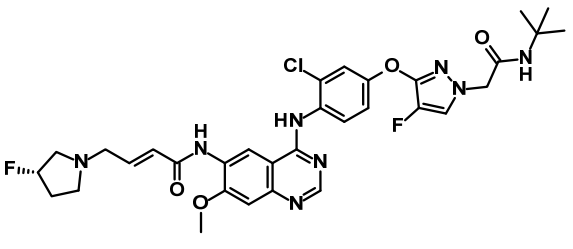
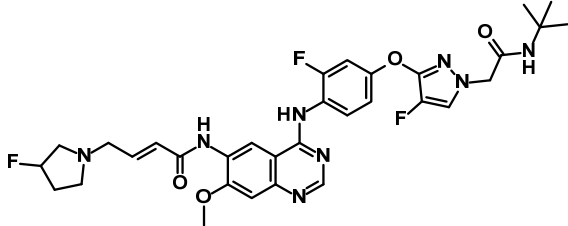
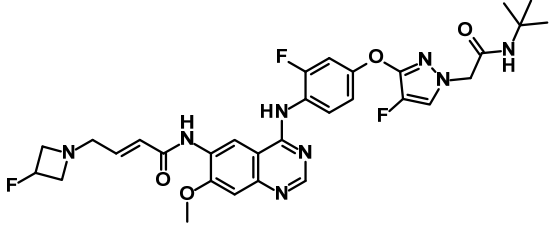
Ejemplo	Compuesto	Intermediario
		Amina
56	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-cloroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]but-2-enamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.27 (9H, s), 1.75-2.39 (2H, m), 2.60-3.49 (6H, m), 4.02 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.12-5.46 (1H, m), 6.53-6.70 (1H, m), 6.74-6.92 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.44-7.54 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.93-8.00 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.64-9.77 (2H, m). MS m/z: 669 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Y5 Clorhidrato de (3R)-3-fluoropirrolidina
57	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-cloroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]but-2-enamida  RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 1.28 (9H, s), 1.82-2.36 (2H, m), 2.60-3.49 (6H, m), 4.03 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.15-5.44 (1H, m), 6.56-6.73 (1H, m), 6.77-6.97 (1H, m), 7.09-7.19 (1H, m), 7.24-7.35 (2H, m), 7.45-7.57 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.58-9.82 (2H, m). MS m/z: 669 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Y5 Clorhidrato de (3S)-3-fluoropirrolidina

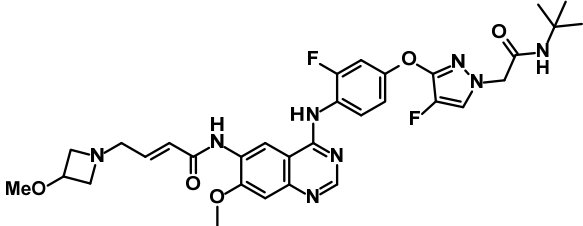
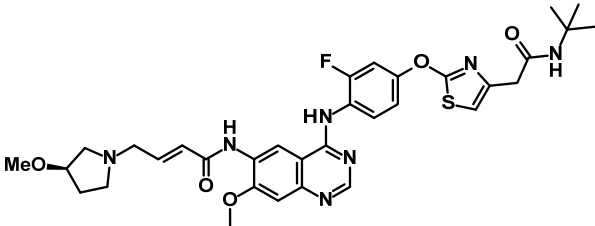
Tabla 48-2

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
		Amina
5	rac-(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-fluoroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 2.04-2.29 (2H, m), 2.46-2.54 (1H, m), 2.67-2.82 (1H, m), 2.94-3.08 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.13-5.31 (1H, m), 5.96 (1H, br s), 6.28 (1H, dd, J = 14.0, 1.8 Hz), 6.97-7.12 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.50 (1H, br s), 8.16 (1H, br s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.15 (1H, s). MS m/z: 653 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Y6 Clorhidrato de 3-fluoropirrolidina
10	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-fluoroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-(3-fluoroazetidin-1-il)but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 3.21-3.34 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.71-3.81 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.09-5.29 (1H, m), 5.96 (1H, br s), 6.16-6.23 (1H, m), 6.91-7.04 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.50 (1H, br s), 8.14 (1H, br s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.14 (1H, s). MS m/z: 639 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Y6 Clorhidrato de 3-fluoroazetidina

20

25

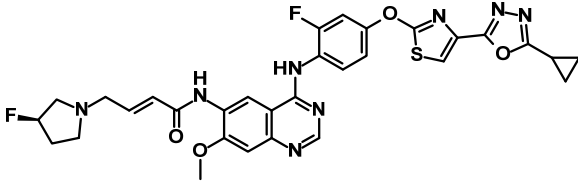
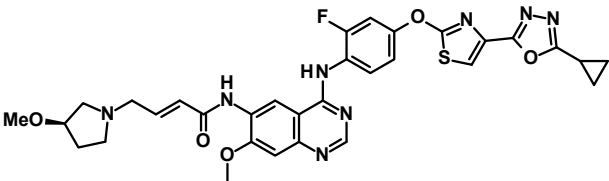
Tabla 48-3

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
		Amina
5	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}oxi)-2-fluoroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-(3-metoxiazetidin-1-il)but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.33-3.39 (2H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.08-4.13 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.96 (1H, br s), 6.16-6.23 (1H, m), 6.90-7.04 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.49 (1H, br s), 8.14 (1H, br s), 8.20-8.27 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.14 (1H, s). MS m/z: 651 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Y6
		3-Metoxiazetidina
10	(2E)-N-{4-[4-({1-[2-(terc-Butilamino)-2-oxoetil]-1,3-tiazol-2-il}oxi)-2-fluoroanilino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (9H, s), 1.86-1.99 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.37-3.44 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.11 (3H, s), 6.33 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.50 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 7.05-7.25 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.68 (1H, br s), 8.23 (1H, br s), 8.36-8.52 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.19 (1H, s). MS m/z: 664 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Y7
		Clorhidrato de (3R)-3-metoxipirrolidina

20

25

Tabla 48-4

Ejemplo	Compuesto	Intermediario
		Amina
5	62 (2E)-N-[4-(4-[[4-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]-4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.11-1.32 (4H, m), 1.99-2.35 (3H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.68-2.84 (1H, m), 2.92-3.10 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 4.08 (3H, s), 5.11-5.35 (1H, m), 6.25-6.36 (1H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.62-7.74 (2H, m), 8.19 (1H, br s), 8.47-8.56 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.18 (1H, s). MS m/z: 647 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Y8 Clorhidrato de (3R)-3-fluoropirrolidina
10	63 (2E)-N-[4-(4-[[4-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]oxi]-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]-4-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]but-2-enamida  RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1.11-1.36 (4H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.06-2.29 (2H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 2.65-2.92 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.33-3.39 (2H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.08 (3H, s), 6.29 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.02-7.13 (1H, m), 7.19-7.31 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.73 (1H, br s), 8.20 (1H, br s), 8.43-8.54 (1H, m), 8.68 (1H, s), 9.17 (1H, s). MS m/z: 659 [M+H]⁺.	Ejemplo de referencia Y8 Clorhidrato de (3R)-3-metoxipirrolidina

Ejemplo 64 Cristal de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-
 { [1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-
 il) amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-
 1-carboxamida

Al compuesto (7.95 g, 12.8 mmol) descrito en el
 Ejemplo 5, se le añadieron acetato de etilo (64 mL) y hexano
 (32 mL) a temperatura ambiente. El cristal precipitado se
 recolectó por filtración, se lavó con un solvente mixto de

hexano/acetato de etilo = 2:1 y luego se secó a presión reducida a 60°C durante 5 horas para obtener el cristal del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

5 Análisis elemental: encontrado; C: 59.61%, H: 5.42%, N: 15.60%, F: 5.93%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 49.

10

Tabla 49

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5.78	15.28	99	6	19.90	4.46	69
2	15.48	5.72	28	7	20.42	4.35	17
3	16.38	5.41	100	8	20.82	4.26	30
4	17.24	5.14	45	9	22.04	4.03	29
5	19.28	4.60	15	10	24.50	3.63	30

15

Ejemplo 65 Cristal de 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona

Al compuesto descrito en el Ejemplo 13 (18.0 g, 29.4 mmol), se le añadió 2-propanol (120 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Luego, se añadió agua (120 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a presión reducida a 60°C para obtener el cristal del título. Para este cristal, se llevaron a cabo

20

25

mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 61.01%, H: 5.12%, N: 13.21%, Cl: 5.76%

- 5 El ángulo de difracción (2θ), el espaciamento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 50.

Tabla 50

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	4.26	20.72	51	6	17.60	5.04	23
2	8.66	10.20	55	7	19.08	4.65	16
3	13.64	6.49	45	8	22.10	4.02	77
4	14.34	6.17	43	9	23.02	3.86	100
5	14.98	5.91	99	10	25.88	3.44	56

- 10 **Ejemplo 66** Cristal de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 Al compuesto (143 g, 233 mmol) descrito en el Ejemplo 27, se le añadió 2-propanol (1 L) y la mezcla se agitó, y luego se destiló el 2-propanol a presión reducida. Este procedimiento se repitió 3 veces más, luego se añadió 2-propanol (1 L) al
- 20 residuo y la mezcla se agitó. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se lavó con 2-propanol para obtener el cristal del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 59.88%, H: 5.06%,
N: 15.32%, F: 5.99%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 51.

Tabla 51

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	8.08	10.93	90	6	15.44	5.73	67
2	10.32	8.56	100	7	19.76	4.49	34
3	12.90	6.86	33	8	23.60	3.77	35
4	13.48	6.56	32	9	24.24	3.67	53
5	13.82	6.40	32	10	25.90	3.44	48

Ejemplo 67 Cristal de 1-(4-([4-(2-fluoro-4-([1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi)anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Al compuesto descrito en el Ejemplo 28 (24.77 g, 41.59 mmol), se le añadió etanol (100 mL) y la suspensión obtenida se agitó bajo irradiación ultrasónica durante 30 minutos. Luego, el cristal precipitado se recolectó por filtración, se lavó con etanol (50 mL) y se secó a 40°C durante la noche para obtener el cristal del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 62.45%, H: 5.71%,
N: 15.21%, F: 3.01%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamento de

red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 52.

Tabla 52

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	8.14	10.85	58	6	15.92	5.56	38
2	10.56	8.37	100	7	19.30	4.60	32
3	13.10	6.75	25	8	20.18	4.40	42
4	15.16	5.84	28	9	23.92	3.72	39
5	15.50	5.71	20	10	25.54	3.48	19

Ejemplo 68 Metansulfonato de N-terc-butil-3-{3-

fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida

Al compuesto (20.19 mg, 32.34 μmol) descrito en el Ejemplo 4, se le añadieron 1.0 mol/L de solución acuosa de ácido metansulfónico (34.0 μL, 1.05 eq.) y agua (168 μL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo.

Análisis elemental: encontrado; C: 50.87%, H: 5.25%, N: 12.78%, F: 4.14%, S: 4.06%

El ángulo de difracción (2θ), la separación de la red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 53.

Tabla 53

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	6.72	13.14	100	6	17.92	4.95	25
2	8.38	10.54	37	7	19.02	4.66	30
3	11.10	7.96	34	8	21.66	4.10	38
4	13.62	6.50	45	9	22.40	3.97	40
5	16.28	5.44	55	10	25.64	3.47	30

Ejemplo 69 1,5-Naftalendisulfonato de 3-{3-fluoro-4-

[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida

Al compuesto (301.21 mg, 484.55 μmol) descrito en el Ejemplo 5, etanol (753 μL), se le añadieron solución acuosa de ácido 1,5-naftalendisulfónico 0.802 mol/L (317 μL, 0.525 eq.) y agua (436 μL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 56.14%, H: 5.02%, N: 13.00%, F: 5.31%, S: 3.62%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 54.

Tabla 54

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5.74	15.38	100	6	18.72	4.74	20
2	10.32	8.56	20	7	19.60	4.53	23
3	11.58	7.64	48	8	20.84	4.56	33
4	14.62	6.05	27	9	22.96	3.87	27
5	14.94	5.92	22	10	26.42	3.37	19

Ejemplo 70 Metansulfonato de 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona

Al compuesto (20.13 mg, 31.90 μmol) descrito en el Ejemplo 13, se le añadieron 1.000 mol/L de solución acuosa de ácido metansulfónico (33.5 μL, 1.05 eq.) y agua (168 μL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 55.71%, H: 4.79%, N: 11.62%, Cl: 4.97%, S: 3.36%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamiento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 55.

Tabla 55

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.56	24.80	56	6	20.26	4.38	14
2	7.24	12.20	100	7	21.88	4.06	19
3	15.02	5.89	14	8	22.92	3.88	20
4	16.84	5.26	33	9	25.76	3.46	12
5	17.68	5.01	13	10	27.08	3.29	11

5

Ejemplo 71 Bencensulfonato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

10

Al compuesto (20.72 mg, 33.77 μmol) descrito en el Ejemplo 27, se le añadieron etanol (41 μL), una solución acuosa de ácido bencensulfónico 0.998 mol/L (35.5 μL, 1.05 eq.) y agua (130 μL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

15

20

Análisis elemental: encontrado; C: 57.22%, H: 4.79%, N: 12.30%, F: 4.84%, S: 4.01%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamiento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 56.

25

Tabla 56

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	6.22	14.20	100	6	19.58	4.53	47
2	12.16	7.27	29	7	20.58	4.31	58
3	13.60	6.51	35	8	21.06	4.21	47
4	16.26	5.45	49	9	23.30	3.81	48
5	18.50	4.79	74	10	25.76	3.46	81

Ejemplo 72 Tartrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Al compuesto (20.21 mg, 32.94 μmol) descrito en el Ejemplo 27, se le añadieron etanol (40 μL), solución acuosa de ácido tartárico 1.000 mol/L (40 μL, 1.05 eq.) y agua (127 μL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 51.96%, H: 5.01%, N: 11.64%, F: 4.58%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamiento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 57.

Tabla 57

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.58	24.66	100	6	24.98	3.56	55
2	14.50	6.10	64	7	25.76	3.46	51
3	16.50	5.37	56	8	26.12	3.41	53
4	24.28	3.66	62	9	26.60	3.35	48
5	24.70	3.60	53	10	27.40	3.29	55

Ejemplo 73 Citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Al compuesto (20.57 mg, 33.52 μmol) descrito en el Ejemplo 27, se le añadieron etanol (41 μL), solución acuosa de ácido cítrico a 1.000 mol/L (35.2 μL, 1.05 eq.) y agua (129 μL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 55.11%, H: 4.79%, N: 11.92%, F: 4.55%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamiento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 58.

Tabla 58

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	7.36	12.00	32	6	17.56	5.05	100
2	8.74	10.11	53	7	19.02	4.66	44
3	13.62	6.50	25	8	19.44	4.56	32
4	15.32	5.78	25	9	21.28	4.17	74
5	16.32	5.43	80	10	25.02	3.56	40

Ejemplo 74 Clorhidrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Al compuesto (20.24 mg, 31.56 μmol) descrito en el Ejemplo 28, se le añadieron etanol (40 μL), 1.004 mol/L de ácido clorhídrico (33.0 μL, 1.05 eq.) y agua (129 μL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 54.64%, H: 5.59%, N: 13.91%, Cl: 4.43%, F: 2.72%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamiento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 59.

Tabla 59

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5.28	16.72	25	6	12.60	7.02	23
2	5.98	14.77	17	7	13.48	6.56	18
3	7.70	11.47	22	8	16.68	5.31	18
4	8.28	10.67	100	9	17.66	5.02	18
5	10.64	8.31	41	10	20.80	4.27	24

Ejemplo 75 1,5-Naftalendisulfonato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Al compuesto (20.08 mg, 31.31 μmol) descrito en el Ejemplo 28, etanol (40 μL), solución acuosa de ácido 1,5-naftalen disulfónico 1,000 mol/L (32.9 μL, 1.05 eq.) y agua (128 μL) se le añadieron a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 57.41%, H: 4.82%, N: 12.57%, F: 2.64%, S: 4.35%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamiento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 60.

Tabla 60

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	8.50	10.39	100	6	19.52	4.54	20
2	13.98	6.33	21	7	20.04	4.43	21
3	15.56	5.69	21	8	25.16	3.54	15
4	16.94	5.23	43	9	25.44	3.50	17
5	18.28	4.85	21	10	26.10	3.41	20

Ejemplo 76 Citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Al compuesto (20.23 mg, 31.55 μmol) descrito en el Ejemplo 28, se le añadieron etanol (40 μL), una solución acuosa de ácido cítrico a 1.000 mol/L (33.1 μL, 1.05 eq.) y agua (129 μL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título. Para este cristal, se llevaron a cabo mediciones de difracción de rayos X en polvo y análisis elemental.

Análisis elemental: encontrado; C: 55.53%, H: 5.20%, N: 12.22%, F: 2.97%

El ángulo de difracción (2θ), el espaciamiento de red (valor d) y la intensidad relativa del espectro de difracción de rayos X del polvo se describen en la Tabla 61.

Tabla 61

Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico número	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5.34	16.54	30	6	16.26	5.45	77
2	7.32	12.07	29	7	17.50	5.06	100
3	7.86	11.24	63	8	19.36	4.58	24
4	8.68	10.18	65	9	21.22	4.18	60
5	13.56	6.52	23	10	24.90	3.57	20

Ejemplo de prueba 1

Prueba de supresión de la proliferación celular

Las líneas celulares Ba/F3-Mock, Ba/F3-EGFR WT, Ba/F3-EGFR ins. ASV y Ba/F3-EGFR ins. SVD se cultivaron en base a un medio de cultivo de RPMI 1640 que contenía FBS al 10% suplementado con 1.5 ug/mL de puromicina, y se añadieron 5 ng/mL de IL-3 y 100 ng/mL de EGF a la solución de cultivo a Ba/F3-Mock y Ba/F3-EGFR WT, respectivamente. Las células se cultivaron en una incubadora de CO₂ a 37°C, CO₂ al 5%. Las muestras preparadas por dilución se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 384 pocillos con Echo555 (Labcyte Inc.), y las células se sembraron en ellas a 400 células/pocillo para Ba/F3-Mock, Ba/F3-EGFR WT y Ba/F3-EGFR ins. SVD y a 200 células/pocillo para Ba/F3-EGFR ins. ASV (día 0), luego se cultivaron durante 3 días adicionales. El día de la adición del compuesto (día 0) y 3 días después de la adición del compuesto (día 3), se midió la cantidad de ATP con CellTiter-Glo (marca registrada) 2.0 (Promega Corporation.), y se usó como indicador de la cantidad de células. (N = 4). En la prueba,

se usó medio de cultivo sin puromicina. Las concentraciones a las que la proliferación celular desde el día 0 hasta el día 3 se inhibió en un 50% (GI50) se calcularon con EXCEL. Los resultados se muestran en la Tabla 62.

5

10

15

20

25

Tabla 62-1

Ejemplo	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-WT	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-ins. ASV	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-ins. SVD	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) mock
1	115.0	15.5	8.9	7897.5
2	123.4	13.9	13.7	9527.5
3	369.5	40.6	30.0	9927.2
4	78.3	7.4	5.0	7610.9
5	77.1	5.4	4.3	>10000
6	175.4	19.2	19.2	5660.0
7	190.6	39.4	19.6	5904.6
8	172.4	19.8	19.7	7156.6
9	280.1	17.1	15.3	9594.2
10	211.7	11.9	7.6	6167.3
11	289.5	11.3	12.5	>10000
12	646.2	44.8	29.8	>10000
13	853.5	44.5	54.1	8280.2
14	428.6	13.7	13.5	5945.1
15	77.3	12.2	5.5	>10000
16	320.4	11.4	11.3	>10000
17	185.8	10.3	8.0	8216.9
18	158.5	12.2	12.2	4663.3
19	385.8	23.5	20.2	4923.2
20	171.1	18.6	9.0	>10000
21	128.7	12.1	7.3	7994.7
22	101.7	14.5	12.8	8623.1
23	109.7	12.4	10.9	5528.4
24	42.4	11.8	9.9	6466.6
25	180.3	18.8	12.4	>10000
26	190.7	17.5	53.7	1056.6
27	249.1	11.6	11.1	8686.3
28	289.8	12.4	12.1	8370.5
29	156.9	11.3	7.9	>10000
30	120.9	13.5	14.0	>10000

Tabla 62-2

Ejemplo	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-WT	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-ins. ASV	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-ins. SVD	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) mock
31	240.6	15.5	12.8	>10000
32	161.8	11.9	12.7	>10000
33	163.0	11.3	5.8	>10000
34	276.5	20.5	13.7	>10000
35	212.8	14.8	12.9	>10000
36	376.6	12.0	10.0	>10000
37	162.8	10.5	5.7	>10000
38	174.0	17.0	18.3	>10000
39	160.9	12.2	58.7	1149.9
40	80.1	5.5	32.9	764.8
41	113.9	8.2	27.0	841.3
42	103.3	5.1	17.7	764.3
43	69.8	5.5	14.1	805.6
44	167.0	15.5	52.2	724.2
45	411.9	10.0	11.6	2839.4
46	260.7	6.5	4.7	3088.9
47	144.6	16.4	73.1	816.0
48	638.3	8.1	4.9	3166.7
49	731.7	20.7	21.1	>10000
50	240.4	10.9	62.2	749.6

Tabla 62-3

Ejemplo	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-WT	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-ins. ASV	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) EGFR-ins. SVD	Ba/F3 GI ₅₀ (nM) mock
51	104.0	11.8	20.5	805.6
52	244.9	11.9	19.8	2836.7
53	228.7	11.0	16.7	2954.0
54	2894.8	33.4	50.6	>10000
55	440.9	12.9	10.3	4293.6
56	635.4	8.5	4.6	4678.2
57	369.1	8.5	4.1	5091.0
58	251.5	10.3	6.7	4014.5
59	468.2	11.9	7.4	>10000
60	497.3	11.9	10.7	6027.4
61	731.4	25.6	88.1	3116.2
62	732.9	43.9	209.6	1493.5
63	129.2	49.5	81.8	1055.6

Ejemplo de prueba 2

Prueba antitumoral

Para los compuestos de los Ejemplos 4, 5, 13, 27, 28, 33, 40, 49 y 55, se llevaron a cabo ensayos antitumorales mediante trasplante subcutáneo de Ba/F3-EGFR ins. ASV o Ba/F3-HER2 ins. YVMA que se produjeron por transducción génica en células Ba/F3 derivadas de células proB de ratón.

Cada célula se suspendió a 1×10^8 células/mL con solución salina amortiguada con fosfato y se trasplantaron por vía subcutánea 0.1 mL de las suspensiones de células preparadas en ratones desnudos (hembras, 6 semanas de edad). Los ratones usados se agruparon por valor de volumen tumoral estimado cuando el volumen tumoral estimado promedio alcanzó de 100 a 300 mm³, y desde el mismo día se inició la administración oral

forzada. La administración se llevó a cabo una o dos veces al día con 10 mL/kg de solución.

Cada compuesto se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0.5% (0.5% MC) o 2 equivalentes de ácido metansulfónico al 0.5% MC añadido, o se disolvió en 20% PEG400/3% Tween80/DW. Los diámetros largos (mm) y los diámetros cortos (mm) del tumor se midieron con calibradores digitales electrónicos a lo largo del tiempo, y el volumen tumoral estimado se calculó mediante la siguiente ecuación (1) para generar un diagrama. El peso corporal (g) también se midió con una báscula automática para animales pequeños a lo largo del tiempo, y el cambio de peso corporal (%) se calculó mediante la siguiente ecuación (2) para estudiar el efecto de la administración del compuesto sobre el peso corporal y el resultado de la última medición del peso se usó para el cálculo de la dosis.

Volumen tumoral estimado (mm^3) = volumen tumoral estimado promedio de cada individuo ... (1)

Volumen tumoral estimado de cada individuo = $A_n \times B_n / 2$

A_n : diámetro largo del tumor el día n

B_n : diámetro corto del tumor el día n

Cambio de peso corporal (%) = tasa de cambio de peso corporal promedio de cada individuo ... (2)

Tasa de cambio de peso corporal de cada individuo =

$$(1 - BW_n/BW_s) \times 100$$

BW_n: peso corporal el día n

BW: peso corporal en la fecha de inicio de la
administración

5 Los resultados se muestran en las figuras 1-12.

10

15

20

25