

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 406**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/88** (2006.01)

**C07D 239/93** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09722418 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2268623**

54 Título: **Derivados de moduladores como moduladores de quinasas RAF y metodo de uso de los mismos**

30 Prioridad:

**31.10.2008 US 110508 P**

**17.03.2008 US 69763 P**

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

**06.10.2015**

73 Titular/es:

**AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)**

**4215 Sorrento Valley Boulevard**

**San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**ABRAHAM, SUNNY;**

**BHAGWAT, SHRIPAD S.;**

**CAMPBELL, BRIAN T.;**

**CHAO, QI;**

**FARAONI, RAFFAELLA;**

**HOLLADAY, MARK W.;**

**LAI, ANDILY G.;**

**ROWBOTTOM, MARTIN W.;**

**SETTI, EDUARDO y**

**SPRANKLE, KELLY G.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 547 406 T3

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

**Derivados de moduladores como moduladores de quinasas RAF y metodo de uso de los mismos.****Descripción**

- 5 **[0001]** En la presente se proporcionan moduladores de las quinasas RAF, incluyendo la quinasa BRAF, composiciones que comprenden los compuestos y los compuestos para utilizar en la modulación de una actividad de la quinasa BRAF. Los compuestos proporcionados son útiles en el tratamiento, prevención, o mejora de una enfermedad o trastorno relacionado con la RAF, incluyendo la quinasa BRAF, su actividad o uno o más de sus síntomas.
- 10 **[0002]** Las quinasas proteínas (PKs) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos de hidróxilo sobre los residuos de tirosina, serina o treonina de las proteínas. Las proteínas quinasas actúan principalmente como receptores de factores de crecimiento y desempeñan un papel central en las vías de transducción de señal, regulando un número de funciones celulares, tales como el ciclo celular, el crecimiento celular, la diferenciación celular y la muerte celular.
- 15 **[0003]** Una importante vía de transducción de señal es la vía activada por mitógenos de la proteína quinasa (MAPK). La vía de señalización MAPK es responsable de la regulación del crecimiento celular, la diferenciación, la proliferación y la supervivencia y su desregulación está implicada en un amplio espectro de cáncer. (Hoshino, et al., *Oncogene*, 1999, 18, 813-822)
- 20 **[0004]** La vía de señalización MAPK es una de las múltiples vías de señalización activadas por RAS vinculada a GTP. Inicialmente, los estímulos extracelulares tales como mitógenos, hormonas o neurotransmisores inducen la dimerización de la quinasa tirosina del receptor, lo que conlleva mayores niveles de RAS vinculada a GTP. La RAS activada dimerizada la quinasa RAF a la membrana plasmática, por medio de la cual la RAF se activa mediante autofosforilación o fosforilación por otras quinasas. La activación de la RAF inicia la cascada de fosforilación por la vía MEK/ERK, donde la RAF activada fosforila y activa MEK1/2, que a su vez se fosforila y activa ERK (o quinasa regulada por señal extracelular, también denominada p44/42 MAPK) que a su vez fosforila una serie de objetivos, incluyendo factores de transcripción nuclear que conducen a cambios en la expresión génica.
- 25 **[0005]** RAF es una familia de quinasas de serina/treonina que comprende tres isoformas denominadas ARAF, BRAF y FARC (también denominada raf-1). BRAF es en la actualidad una diana terapéutica del cáncer, debido a que las mutaciones en el gen BRAF se encuentran entre las más comunes en el cáncer (Haluska, et al, *Clin Cancer Res* 2006, 12 (7 Pt 2), 2301s-2307s; Ikediobi, et al. , *Mol. Cancer Ther.* 2006 5(11), 2606-2612; Greenman, et al., *Nature* 2007 226(7132), 153-158). Se ha descubierto que la mayoría de BRAF mutantes presentan una actividad elevada de quinasa tal como se mide por los niveles de MEK fosforilada o ERK encontrada endógenamente en células COS (Wan et al. *Cell* 2004 116, 855-867). Se han identificado mutaciones de BRAF en aproximadamente el 7% de todos los cánceres conocidos, incluyendo 27-70% de melanoma (Davies et al. *Nature*, 2002 417, 949-954), 42-50% de carcinoma papilar de tiroides, 36-53% de cánceres colorrectales, y 22.5% de canceromas serosos de ovario y, en menor medida, en cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, adenocarcinoma de Barret, gliomas incluyendo ependimomas y cáncer de pulmón, incluyendo 1-2% de cáncer de pulmón de células no pequeñas (Ver Davies et al. *Nature*, 2002, 417, 949-954; Garnett and Marais, *Cancer Cell*, 2004 6, 313-319; Ouyang et al. *Clin Cancer Res* 2006 12(6), 1785-1793; Melillo, et al., *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1068-1081; Wilhelm, et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006 5, 835-844; y Ji et al. *Cancer Res* 2007 67(10), 4933-4939). Se han identificado más de cuarenta diferentes mutaciones de sentido erróneo de BRAF, pero entre ellas, la mutación V600E, ha sido la más predominante (Fecher, et al., *J. Clin. Oncología* 2007, 25 (12), 1606-1620), lo que representa casi el 90% de las mutaciones en melanoma y cáncer de tiroides y una alta proporción en cáncer colorrectal, lo que hace que esta mutación sea un objetivo particularmente atractivo para la terapia molecular. Un estudio de las estructuras cristalinas de tipo salvaje y mutantes V600 sugiere que la sustitución en la posición 600 desestabiliza la conformación inactiva de la enzima (Wan et al. *Op cit.*). Sin embargo, la mutación V600E es relativamente poco frecuente en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, que es más probable que no esté asociada con mutaciones de sentido erróneo no V600E BRAF (Brose et al. *Cancer Res.*, 2002 62, 6997-7000). Otras mutaciones de sentido erróneo no V600E BRAF también están implicados en melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, leucemia incluyendo leucemia linfoblástica aguda (ALL), linfoma no-Hodgkin, adenocarcinoma de Barret, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de tiroides y cáncer de endometrio (Garnett y Marais, *op. cit.*).
- 30 **[0006]** La eficacia *en vivo* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang et al., *Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. *Cancer Res.*, 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LERafAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).
- 35 **[0007]** La eficacia *in vitro* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang et al., *Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. *Cancer Res.*, 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LERafAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).
- 40 **[0008]** La eficacia *in vitro* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang et al., *Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. *Cancer Res.*, 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LERafAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).
- 45 **[0009]** La eficacia *in vitro* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang et al., *Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. *Cancer Res.*, 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LERafAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).
- 50 **[0010]** La eficacia *in vitro* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang et al., *Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. *Cancer Res.*, 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LERafAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).
- 55 **[0011]** La eficacia *in vitro* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang et al., *Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. *Cancer Res.*, 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LERafAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).
- 60 **[0012]** La eficacia *in vitro* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang et al., *Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. *Cancer Res.*, 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LERafAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).
- 65 **[0013]** La eficacia *in vitro* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang et al., *Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. *Cancer Res.*, 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LERafAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).

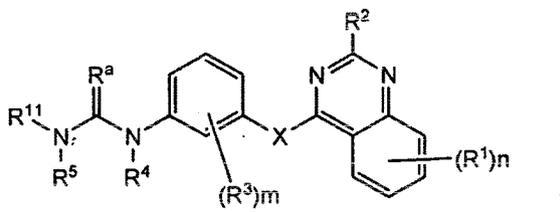
[0007] Aunque la mayoría de las mutaciones BRAF están activando las mutaciones, se han identificado mutantes que tienen actividad quinasa alterada, y han demostrado que estimulan la actividad de ERK, presumiblemente a través de la captación de CRAF (Wan *op cit.*). Por lo tanto, CRAF representa otro objetivo para el tratamiento de enfermedades asociadas con este subconjunto particular de mutantes BRAF.

[0008] Aparte del cáncer, la vía de señalización MAPK(Raf-MEK-ERK) podría proporcionar objetivos para la inflamación y enfermedades inflamatorias. Se sabe que la vía MAPK controla la supervivencia celular y la apoptosis de células inflamatorias tales como basófilos, macrófagos, neutrófilos y monocitos (Ver Dong et al., Annu.Rev. Immunol.,2002,20, 55-72; Johnson, et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2005, 9, 325-331; R. Herrera and J. S. Sebolt-Leopold, Trends Mol. Med., 2002, 8, S27-S3; and Kyriakis et al., Physiol. Rev., 2002, 81, 807-869). En el modelo de rata de pleuresia inducido por carragenina, se ha demostrado que el PD98059 inhibidor de Erk1/2 inhibe la liberación de citoquina eosinofílica proinflamatoria aumentando la tasa de apoptosis de neutrófilos y disminuyendo de ese modo el número de macrófagos y neutrófilos que perpetúan la respuesta inflamatoria (Sawatzky et al. , Am J Pathol 2006, 168 (1), 33-41). Por lo tanto, es posible que uno de los efectos derivados de la inhibición de RAF podría ser la resolución de una respuesta inflamatoria y los inhibidores de BRAF podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos del sistema inmune, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (Ver Stanton et al. Dev. Biol. 2003 263, 165-175, Hofman et al. Curr. Drug Targets. Inflamm. Allergy 2004 2,1-9).

[0009] Dada la multitud de enfermedades atribuidas a la desregulación de la señalización MAPK, existe una necesidad constante de proporcionar nuevas clases de compuestos que sean útiles como inhibidores de enzimas en la vía de señalización MAPK, como se discute en el presente documento.

## RESUMEN

[0010] En el presente documento se proporcionan los compuestos de fórmula VA y VB definidos en la reivindicación 1 y los compuestos identificados en la reivindicación 17, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos. También se describen compuestos de fórmula I. En una forma de realización, los compuestos proporcionados en este documento tienen actividad como moduladores de la quinasa RAF, incluyendo la quinasa BRAF. Los compuestos son útiles en tratamientos médicos, composiciones farmacéuticas y métodos para modular la actividad de la quinasa RAF, incluyendo la quinasa BRAF, como formas de tipo salvaje y/o mutadas de quinasa BRAF. Además, se incluyen los compuestos de la fórmula (I):



o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos, donde

X es O, S(O);

R<sup>a</sup> es O o S;

R<sup>1</sup> se selecciona como sigue:

i) cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halo, nitro, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicli, heterociclialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>CN, -R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>C(O)SR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N=C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, y -R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>

ii) cualquiera de los dos grupos adyacentes R<sup>1</sup> forman juntos un grupo alquilendioxi; cada R<sup>6</sup> es independientemente un enlace directo, cadena de alqueno o cadena de alqueno;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre (i) o (ii) a continuación:

- (i) cada  $R^7$  se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o  
 (ii) dos grupos  $R^7$ , que junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo unido;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente de un grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo;  
 cada  $R^9$  es independientemente una cadena de alqueno o una cadena de alqueno;  
 $R^2$  es hidrógeno, halo, alquilo, amino o alquilamino;  
 $R^3$  es halo o alquilo;  
 $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente como sigue:

- a)  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo, o  
 b)  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido con oxo;

$R^{11}$  es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

m es un número entero comprendido entre 0 y 4,

n es un número entero comprendido entre 0 y 4,

t es un número entero comprendido entre 0 y 2,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$  y  $R^{11}$  se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de  $Q^1$ , donde  $Q^1$  es nitro, halo, azido, ciano, oxo, tioxo, imino, alquil, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^uOR^x$ ,  $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uSR^x$ ,  $-R^uC(J)R^x$ ,  $-R^uC(J)OR^x$ ,  $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uC(J)SR^x$ ,  $-R^uS(O)_tR^w$ ,  $-R^uOC(J)R^x$ ,  $-R^uOC(J)OR^x$ ,  $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uOC(J)SR^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)R^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$ ,  $-R^u-Si(R^w)_3$ ,  $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ ,  $-R^uN(R^x)-R^uS(O)_2R^w$ ,  $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uP(O)(R^v)_2$ ,  $-R^uOP(O)(R^v)_2$ ,  $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ ,  $R^uC(R^x)=N(OR^x)$  and  $-R^uC(R^x)=NN(R^y)(R^z)$ ,

cuando  $Q^1$  es alquilo, alqueno o alquino, cada  $Q^1$  está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi, cuando  $Q^1$  es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, o heterocicilalquilo, cada  $Q^1$  está opcionalmente sustituido con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, hidroxilo, oxo o ciano, cada  $R^u$  es independientemente alqueno o un enlace directo;

cada  $R^v$  es independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxilo,  $-OR^x$  o  $-N(R^y)(R^z)$ ;

$R^w$  es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

cada  $R^x$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

cada  $R^y$  y  $R^z$  se seleccionan independientemente entre (i) o (ii) a continuación:

- (i)  $R^y$  y  $R^z$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, o  
 (ii)  $R^y$  y  $R^z$ , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo; y

J is O,  $NR^x$  o S.

**[0011]** En una forma de realización, el compuesto aquí incluido es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto proporcionado en el presente documento. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en este documento es un solvato del compuesto proporcionado en este documento. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en este documento es un hidrato del compuesto proporcionado en este documento.

**[0012]** También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para la administración mediante una ruta y medios apropiados que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos proporcionados en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, e hidratos de los mismos, y que comprenden opcionalmente al menos un portador farmacéutico.

**[0013]** Dichas composiciones farmacéuticas proporcionan las cantidades eficaces para el tratamiento, prevención, o mejora de enfermedades o trastornos modulados o de otra manera afectados por quinasas RAF, incluyendo la quinasa BRAF, o uno o más síntomas o causas de las mismas. Tales enfermedades o trastornos incluyen, entre otras: cánceres, incluyendo el melanoma, carcinoma de tiroides papilar, colorrectal, de ovario, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, adenocarcinoma de Barret, glioma (incluyendo ependimoma), cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de cabeza y cuello, leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin; y enfermedades inflamatorias o relacionadas con el sistema inmunológico, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple MS), tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

5 [0014] También se incluyen en este documento terapias de combinación utilizando uno o más de los compuestos o composiciones proporcionados en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos, en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.

10 [0015] En una forma de realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen uno o más agentes quimioterapéuticos, agentes anti-proliferativos, agentes anti-inflamatorios, agentes inmunomoduladores o agentes inmunosupresores.

15 [0016] Los compuestos o composiciones proporcionados en este documento, o sales aceptados farmacéuticamente, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos, se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en este documento y uno o más de los agentes anteriores.

20 [0017] En ciertas realizaciones, en este documento se incluye el uso de los compuestos aquí mencionados en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno modulados o de otra manera afectados por quinasas RAF, incluyendo la quinasa BRAF, como la quinasa BRAF de tipo salvaje y/o mutante, o uno o más síntomas o causas de los mismos. En la práctica de los métodos, se administran cantidades efectivas de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de los compuestos (que se formulan para la administración sistémica, incluyendo parenteral, oral, intravenosa, o para la aplicación local o tópica) a un individuo que muestra los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar. Las cantidades son eficaces para mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno.

25 [0018] Además se proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. Opcionalmente asociada con dicho(s) recipiente(s) puede incluirse una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleje la aprobación de la agencia de la fabricación para el uso de la venta para la administración humana. El paquete o kit puede estar marcado con información sobre el modo de administración, la secuencia de administración del fármaco (por ejemplo, por separado, secuencial o simultáneamente), o información similar.

30 [0019] Estos y otros aspectos de la materia aquí descrita serán evidentes por referencia a la siguiente descripción detallada.

## 35 DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 [0020] En el presente documento se proporcionan compuestos que tienen actividad como moduladores de quinasa RAF, incluyendo quinasa BRAF. Además se indica el uso de los compuestos en procedimientos de tratamiento, prevención o mejora de enfermedades moduladas por quinasas RAF, incluyendo quinasa BRA, y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación útiles para tales métodos. Los métodos y composiciones se describen en detalle en las siguientes secciones.

### A. DEFINICIONES

45 [0021] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto ordinario en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de que existan varias definiciones para un término en el presente documento, prevalecerán los indicados en esta sección, salvo que se indique lo contrario.

50 [0022] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturación, incluyendo de uno a diez átomos de carbono, y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso -propilo), n butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t -butilo), y similares.

55 [0023] "Alqueno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo o un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

60 [0024] "Alquino" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que tiene de dos a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo o un enlace triple, por ejemplo, etinilo, prop-1-inil, pero-1-inil, pent-1-inil, pent-3-inil y similares.

65

**[0025]** "Alquilenos" y "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenos puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquiera de los dos átomos de carbono dentro de la cadena.

**[0026]** "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de dos a ocho átomos de carbono, en el que la insaturación está presente sólo como dobles enlaces y en el que el doble enlace puede existir entre dos átomos de carbono en la cadena, por ejemplo, etenileno, prop-1-enileno, but-2-enileno y similares. La cadena de alquilenos puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena.

**[0027]** "Alcoxi" se refiere al radical que tiene la fórmula  $-OR$  donde R es alquilo o haloalquilo. Un "alcoxi opcionalmente sustituido" se refiere al radical que tiene la fórmula  $-OR$  donde R es un alquilo opcionalmente sustituido, tal y como se define en el presente documento.

**[0028]** "Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a un radical divalente no saturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de dos a ocho átomos de carbono, en el que la insaturación está presente sólo como triples enlaces y en los que el triple enlace puede existir entre dos átomos de carbono en la cadena, por ejemplo, etinileno, prop-1-inileno, but-2-inileno, pent-1-inileno, pent-3-inileno y similares. La cadena de alquinileno puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquiera de los dos átomos de carbono dentro de la cadena.

**[0029]** "Amino" se refiere a un radical que tiene la fórmula  $-NR'R''$  "en donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. Un "amino opcionalmente sustituido" se refiere a un radical que tiene la fórmula  $-NR'R''$  "en donde uno o ambos R' y R'' son alquilo opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

**[0030]** "Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillo carbocíclico, incluyendo sistemas monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos  $C_6 - C_{18}$ , donde al menos uno de los anillos es aromático. El arilo puede ser totalmente aromático, por ejemplo fenilo, naftilo, antraceno, acenaftileno, azuleno, fluoreno, indenilo y pirenilo. El arilo puede contener también un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, por ejemplo acenafeno, indeno, y fluoreno.

**[0031]** "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_aR_b$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido por  $R_b$ , un radical arilo, como se define anteriormente, por ejemplo, bencilo. Tanto los radicales alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento.

**[0032]** "Aralcoxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_aR_b$  donde  $-R_aR_b$  es un radical aralquilo como se ha definido anteriormente. Tanto los radicales alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento.

**[0033]** "Cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico monovalente estable o radical que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono de hidrocarburo bicíclico, y que está saturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo [2,2,2] octano y similares.

**[0034]** "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_aR_d$  donde  $-R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y  $R_d$  es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

**[0035]** "Halo", "halógeno" o "haluro" se refiere a F, Cl, Br o I.

**[0036]** "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en ciertas realizaciones, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometilo, trifluorometilo 1-cloro-2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoropropan-2-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,3-difluoro-2- metilpropilo, (trifluorometil) ciclopropilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo.

**[0037]** "Haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Dichos grupos incluyen, entre otros, 1-cloro-2-fluoroetenilo.

**[0038]** "Heterociclico" se refiere a radical de anillo de 3 a 15 miembros no aromático que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una forma de realización, el radical de sistema de anillo heterocíclico puede ser un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico o sistema de anillo tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno o azufre en el radical del sistema de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclico puede estar parcial o

totalmente saturado. El sistema de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de un compuesto estable. Entre los ejemplos de radicales heterocíclicos se incluyen morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

5 **[0039]** "Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico, un radical heterocíclico, como se ha definido anteriormente, que es aromático, en ciertas formas de realización, de aproximadamente 5 a 20 miembros donde uno o más, en una forma de realización, de 1 a 5 de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, entre otros, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno. El radical heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales radicales heteroarilos incluyen, entre otros: acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, benzisoxazinil, benzo [4,6] imidazo [1,2-a] piridinilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotilofenilo, benzotriazolilo, benzotipiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo,  $\beta$  carbolinilo, carbazolilo, cinno-linilo, dibenzofuranilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotienilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, nonilo oxazolidi-, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, sazinilo fenar-, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, ridinil pi-, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo y triazolilo.

20 **[0040]** En ciertas formas de realización, los radicales heterocíclicos o heteroarilos incluyen, entre otros: acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, benzoisoxazolilo, benzisoxazinilo, benzo [4,6] imidazo [1,2-a] piridinilo, benzodioxanilo, benzo- dioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotipiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, carbolinilo  $\beta$ , carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, nil furano-, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinil, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, droindolil octahi-, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenathrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, eridinilo Pip, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, piri midilino, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, furanilo tetrahidro-, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, thiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, ti- amorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y 1, 3,5-tritiano.

35 **[0041]** "Heteroaralquilo" se refiere al radical de la fórmula  $-R_aR_f$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se define anteriormente y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se define aquí. El radical alquilo y el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

40 **[0042]** "Heterocicliclalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_aR_e$  en la que R es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y  $R_e$  es un radical heterocíclico como se define aquí, donde el radical alquilo R puede adjuntar un átomo de carbono o el heteroátomo del radical heterocíclico  $R_e$ . El radical alquilo y el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos como se define aquí.

45 **[0043]** "IC<sub>50</sub>" se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, como el crecimiento o la proliferación celular medida a través de cualquier ensayo in vitro o basado en células descrito en el presente documento.

50 **[0044]** A menos que se indique lo contrario expresamente en las especificaciones, se entiende que la sustitución puede producirse en cualquier átomo del grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

55 **[0045]** "Oxo" se refiere a = O.

60 **[0046]** Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de amina, tales como, por ejemplo, N, N '- dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N metilglucamina, procaína, N '-benzilfenetilamina, 1- para-clorobencilo-2-pirrolidin-1'-ilmetil- benzimidazole, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris (hidroximetil) aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinos, incluyendo, entre otros, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, por ejemplo zinc; y otras sales metálicas, tales como, por ejemplo fosfato hidrógeno de sodio y fosfato disódico; y también incluyendo, entre otros, sales de ácidos minerales, tales como clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbato, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.

- [0047]** Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en este documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.
- 5 **[0048]** Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en este documento. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, disódico monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).
- 10 **[0049]** "Sulfuro" se refiere al radical que tiene la fórmula -SR donde R es un grupo alquilo o haloalquilo. Un "sulfuro opcionalmente sustituido" se refiere al radical que tiene la fórmula -SR donde R es un alquilo opcionalmente sustituido, tal y como se define en el presente documento.
- 15 **[0050]** En la presente memoria, "sustancialmente puro" significa suficientemente homogéneo para aparecer libre de impurezas fácilmente detectables, determinado por métodos estándar de análisis, tales como la cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (MS), utilizados por los expertos en la técnica para evaluar tal pureza, o suficientemente puro de tal manera que una purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como las actividades enzimáticas y biológicas de la sustancia. Los métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente químicamente puros son conocidos por los expertos en la técnica. Un compuesto sustancialmente químicamente puro puede, sin embargo, ser una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, una purificación adicional podría aumentar la actividad específica del compuesto.
- 20 **[0051]** A menos que se indique específicamente lo contrario, donde un compuesto puede asumir formas tautómeras alternativas, o formas estereoisoméricas y regioisómeras alternativas, todos los isómeros alternativos se contemplarán dentro del alcance de la presente reivindicación. Por ejemplo, cuando un compuesto se describe como incluyendo una de las dos formas tautoméricas, los dos tautómeros deberán ser abarcados en el presente documento.
- 25 **[0052]** Por lo tanto, los compuestos proporcionados en este documento pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. En el caso de residuos de aminoácidos, dichos residuos pueden ser de cualquier forma, L- o D-. La configuración para los residuos de aminoácidos de origen natural es generalmente L. Cuando no se especifica el residuo es la forma L. Como se usa en este documento, el término "aminoácido" se refiere a alfa aminoácidos, que son racémicos, o cualquiera de las configuraciones D- o L-. La designación "d" que precede a una designación de aminoácidos (por ejemplo., dAla, dSer, dVal, etc) se refiere al isómero D del aminoácido. La designación "dl" que precede a una designación de aminoácidos (por ejemplo., dlPip) se refiere a una mezcla de los isómeros L- y D- de los aminoácidos. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en este documento pueden sufrir epimerización in vivo. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que se someten a epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S).
- 30 **[0053]** Debe entenderse que los compuestos proporcionados en este documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden ser de configuración (S) o (R) o, o pueden ser una mezcla de las mismas.
- 35 **[0054]** Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) - y (S) -, o (D) - y (L) se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa.
- 40 **[0055]** Tal como se utiliza aquí, el término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" denota que el compuesto comprende más de 75% en peso, más de 80% en peso, más de 85% en peso, más de 90% en peso, más de 91% en peso, más de 92% en peso, más de 93% en peso, más de 94% en peso, más de 95% en peso, más de 96% en peso, más de 97% en peso, más de 98% en peso, más de 98,5% en peso, más de 99% en peso, más de 99,2% en peso, más de 99,5% en peso, más de 99,6% en peso, más de 99,7% en peso, más de 99,8% en peso o más de 99,9% en peso, del enantiómero deseado.
- 45 **[0056]** Cuando no se especifica el número de un sustituyente determinado (por ejemplo., Haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.
- 50 **[0057]** En la presente descripción, si hay alguna discrepancia entre un nombre químico y la estructura química, prevalece la estructura. En el presente documento, "composición isotópica" hace referencia a la cantidad de cada isótopo presente por un átomo dado, y "composición isotópica natural" se refiere a la composición o la abundancia isotópica natural de un átomo dado. Los átomos que contienen su composición isotópica natural también pueden ser mencionados en el presente documento como "átomos no enriquecidos". A menos que se indique lo contrario, los átomos de los compuestos nombrados en el presente documento están destinados a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designe
- 55 **[0056]** Cuando no se especifica el número de un sustituyente determinado (por ejemplo., Haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.
- 60 **[0057]** En la presente descripción, si hay alguna discrepancia entre un nombre químico y la estructura química, prevalece la estructura. En el presente documento, "composición isotópica" hace referencia a la cantidad de cada isótopo presente por un átomo dado, y "composición isotópica natural" se refiere a la composición o la abundancia isotópica natural de un átomo dado. Los átomos que contienen su composición isotópica natural también pueden ser mencionados en el presente documento como "átomos no enriquecidos". A menos que se indique lo contrario, los átomos de los compuestos nombrados en el presente documento están destinados a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designe
- 65 **[0056]** Cuando no se especifica el número de un sustituyente determinado (por ejemplo., Haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.

específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la composición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "isotópicamente enriquecido" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta a la composición isotópica natural de ese átomo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en un átomo determinado en una molécula en el lugar de la abundancia isotópica natural de ese átomo. Por ejemplo, el enriquecimiento de deuterio 1% en una posición dada significa que un 1% de las moléculas en una muestra determinada contiene deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural de deuterio es de aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento de deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecida es de aproximadamente 0,0156%. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto normal en la técnica, incluyendo espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

**[0058]** "Agentes anticancerígenos" se refiere a los anti-metabolitos (por ejemplo, 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxiurea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 o satraplatin, CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicin, daunorrubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, idarrubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, camptotecinas), agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, Sutent® y bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos, (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas de la hormona, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de quinasa, y tratamiento de radiación.

**[0059]** "Agentes anti-inflamatorios" se refiere a inhibidores de metaloproteinasas de matriz, inhibidores de citocinas pro-inflamatorias (por ejemplo, moléculas, anti-TNF, receptores solubles de TNF, IL1 y) fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) como inhibidores de la sintasa prostaglandina (por ejemplo, salicilato de colina y magnesio, ácido salicilsalicílico), inhibidores de la COX-1 o COX-2), o agonistas del receptor de glucocorticoides tales como corticosteroides, metilprednisona, prednisona o la cortisona.

**[0060]** Tal y como se utilizan en la presente memoria, las abreviaturas de los grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas, o conformes a la Comisión IUPAC-IUB sobre Nomenclatura Bioquímica (véase, Biochem. 1972, 11:942-944).

## B. COMPUESTOS

**[0061]** En una forma de realización, el compuesto es un isómero individual, incluyendo un estereoisómero, una mezcla de isómeros, una mezcla racémica de isómeros, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0062]** En una forma de realización, el compuesto aquí incluido es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto aquí proporcionado. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en la presente memoria es un solvato del compuesto proporcionado. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en esta memoria es un hidrato del compuesto proporcionado en este documento.

**[0063]** X es O o S. En una forma realización, X es O. En una forma realización X es S. R<sub>a</sub> es O.

**[0064]** n es un número entero comprendido entre 1 y 4. En una forma de realización, n es 1. En una forma de realización, n es 2. En una forma de realización, n es 3.

**[0065]** m es un número entero comprendido entre 0 y 2. En una forma de realización, m es 0. En una forma de realización, m es 1. En una forma de realización, m es 2.

**[0066]** R<sup>3</sup> es alquilo inferior o halo. En una forma de realización, R<sup>3</sup> es metilo, cloro o fluoro. En otra forma de realización, R<sup>3</sup> es metilo, cloro o fluoro.

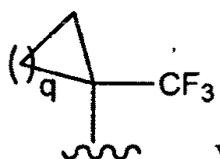
**[0067]** R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o metilo. En una forma de realización, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno.

**[0068]** En una forma de realización, Q<sup>1</sup> es halo, hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo o haloalquilo.

[0069] En una forma de realización,  $R^{10}$  se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos seleccionados de halo, ciano y cicloalquilo, y donde el cicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo y haloalquilo.

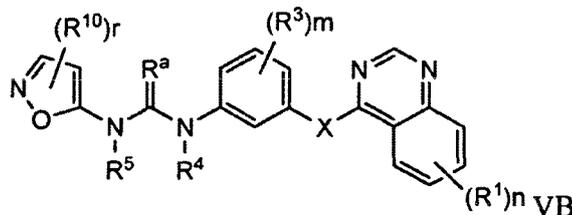
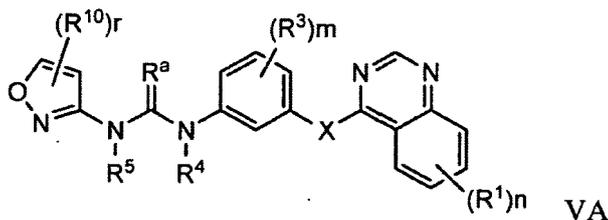
[0070] En una forma de realización,  $R^{10}$  es alquilo o haloalquilo. En una forma de realización,  $R^{10}$  es alquilo  $C_{3-5}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo y alcoxi. En una forma de realización,  $R^{10}$  es alquilo  $C_4$  opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo y alcoxi. En una forma de realización,  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, arilo o heteroarilo. En una forma de realización,  $R^{10}$  es alquilo. En una forma de realización,  $R^{10}$  es distinto a metilo. En una forma de realización,  $R^{10}$  es t-butilo.

En una forma de realización,  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo o arilo. En una forma de realización,  $R^{10}$  es  $C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-CF(CH_3)_2$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ ,  $CF_3$ , fenil, ciclopentilo o



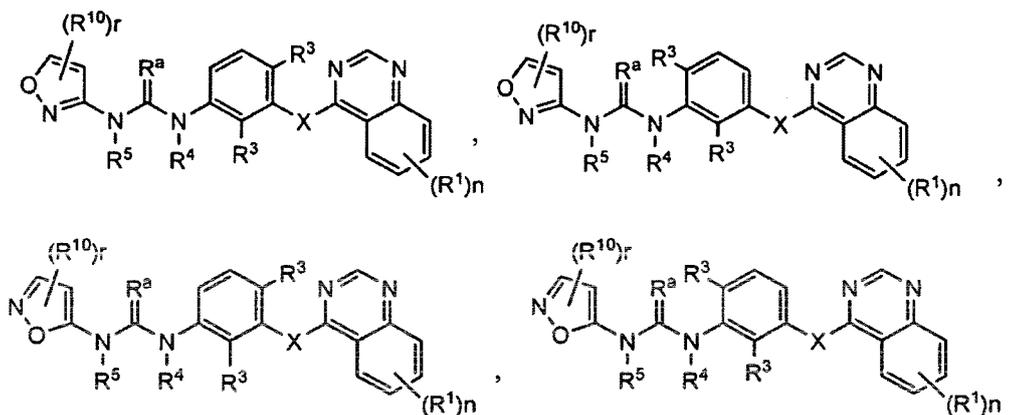
donde q es un número entero de 1-5.

[0071] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VA o VB:

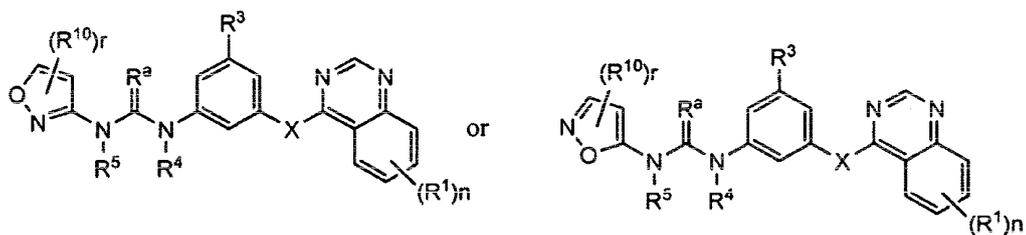


[0072] o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, en donde r es 0, 1 o 2 y las otras variables son tal y como se describen en la presente.

[0073] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula:



5



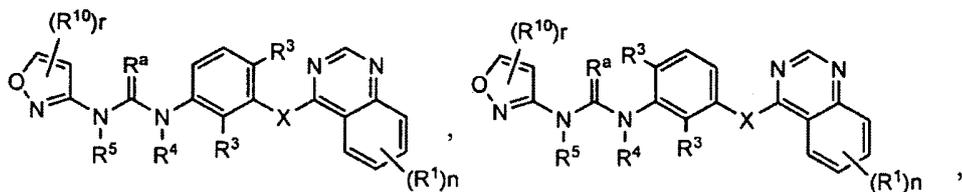
10

**[0074]** o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, en donde r es 0, 1 o 2 y las otras variables tal y como se describen en el presente documento.

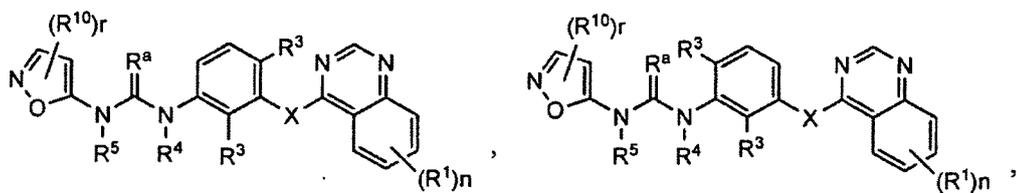
15

**[0075]** En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula:

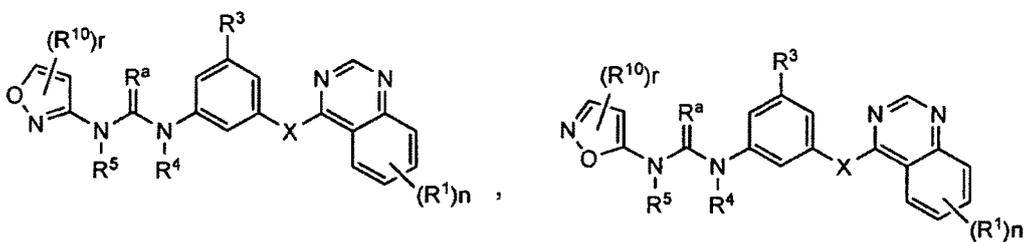
20



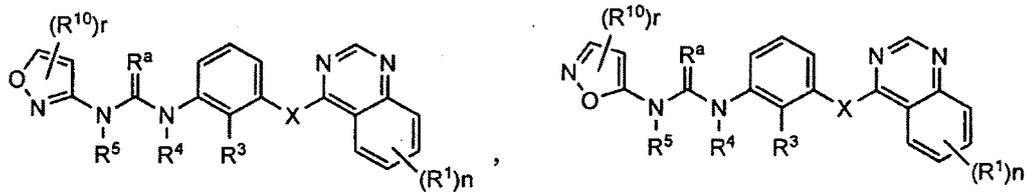
25



30

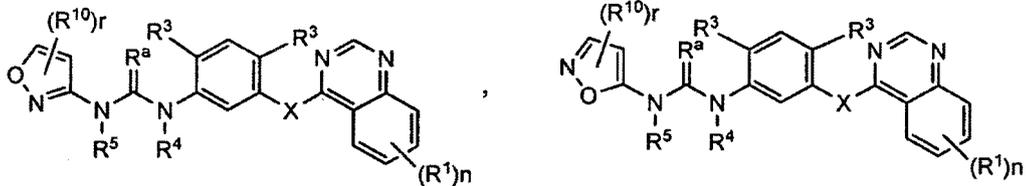


40



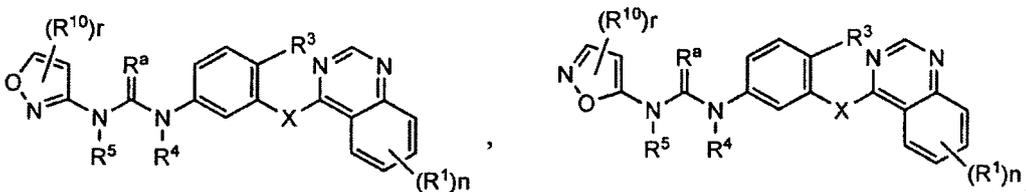
45

50



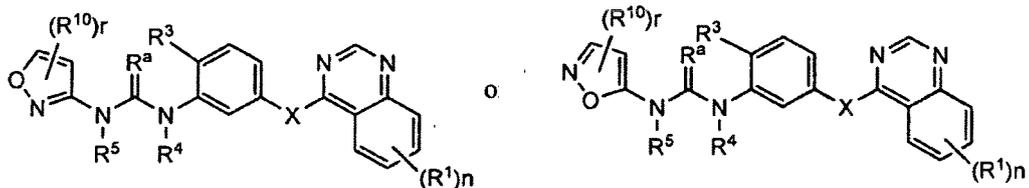
55

60



65

5



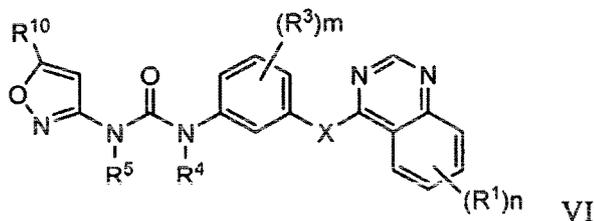
10

[0076] o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, en donde r es 0, 1 o 2 y las otras variables tal y como se describen en el presente documento.

15

[0077] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VI:

20



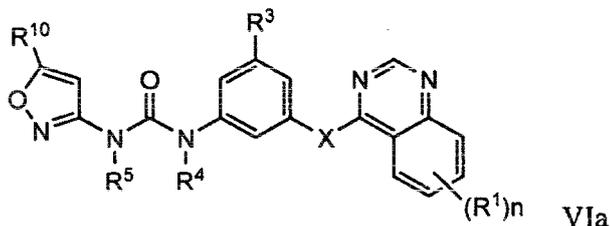
25

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

30

[0078] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIa:

35



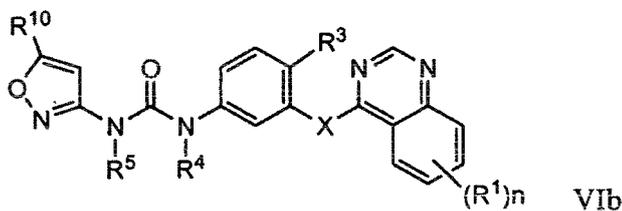
40

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

45

[0079] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIb:

50



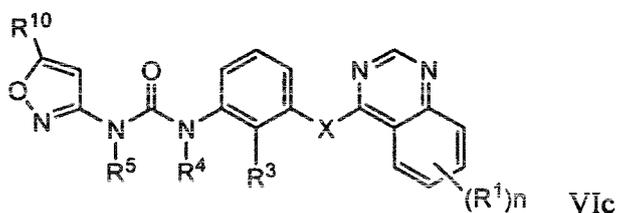
55

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

60

[0080] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIc:

65

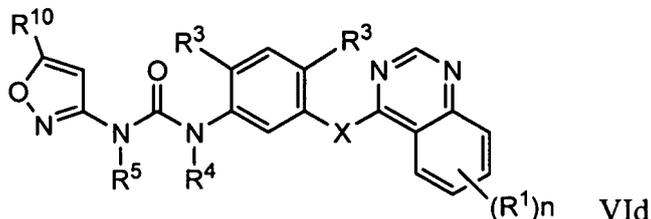


o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

[0081] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIId:

5

10



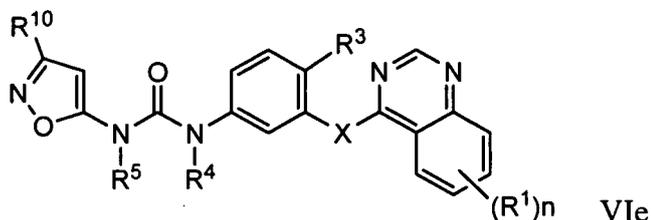
15

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

[0082] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIe:

20

25



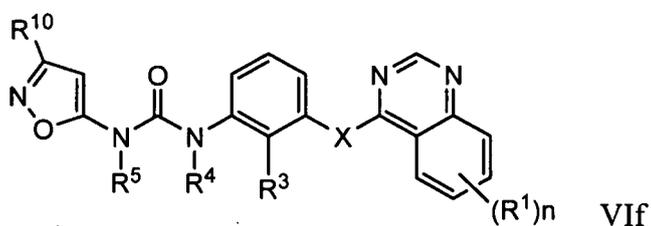
30

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

[0083] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIIf:

35

40



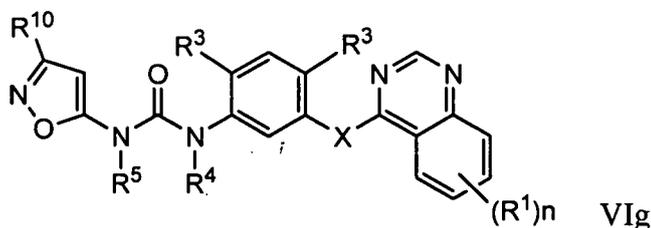
45

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

[0084] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIg:

50

55

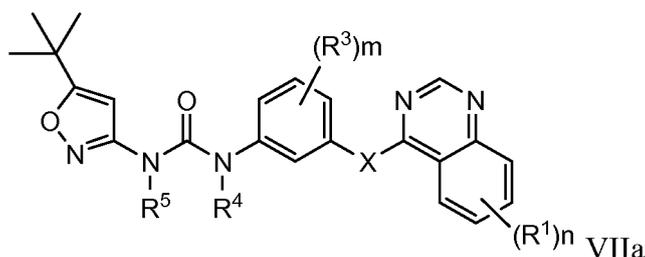


[0085] o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

[0086] En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIIa:

65

5

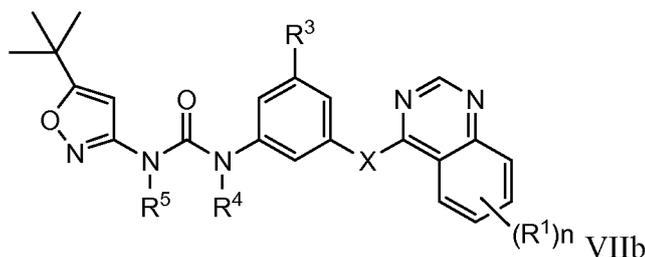


10

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

**[0087]** En una forma de realización, los compuestos proporcionados en esta memoria tienen la fórmula VIIb:

15



20

25

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento.

**[0088]** En una forma de realización, cada  $R^1$  se selecciona como sigue:

30

- i) cada  $R^1$  está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, amino, alquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilcarbonilamino,  $-R^6OR^7$ ,  $-R^6OR^9OR^7$  y  $-R^6OR^9N(R^7)_2$ ; o
- ii) cualquiera de los dos grupos  $R^1$  adyacentes forman un grupo alquilendioxi;

35

cada  $R^6$  es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno;  
cada  $R^7$  se selecciona independientemente entre (i) o (ii) a continuación:

40

- (i) cada  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o
- (ii) dos grupos  $R^7$ , que junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo;

45

cada  $R^9$  es independientemente una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno, en la que los grupos  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos  $Q^1$ , donde cada  $Q^1$  es independientemente alquilo, haloalquilo,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^uOR^x$ ,  $-R^uC(J)OR^x$ ,  $-R^uS(O)_2R^w$ ,  $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$  o  $-R^uN(R^x)R^uS(O)_2R^w$ , donde  $R^u$  es enlace directo o alquileo,  $R^x$  es hidrógeno o alquilo;  $R^w$  es alquilo y J es O, S o  $NR^x$ .

50

**[0089]** En una forma de realización, cada  $R^1$  está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, amino, alquilo, heteroarilo, alcoxi, hidroxilo, alcóxialcoxi y cicloalquilcarbonilamino, donde cada  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos  $Q^1$ , donde cada  $Q^1$  es independientemente haloalquilo, alquilo,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^uOR^x$ ,  $-R^uC(J)OR^x$ ,  $-R^uS(O)_2R^w$ ,  $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$  or  $-R^uN(R^x)R^uS(O)_2R^w$ , donde  $R^u$  es enlace directo o alquileo,  $R^x$  es hidrógeno o alquilo;  $R^w$  es alquilo y J es O, S o  $NR^x$ .

55

**[0090]** En una realización, cada  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-R^6OR^7$ ,  $-R^6OR^9OR^7$  y  $-R^6OR^9N(R^7)_2$ ;

60

cada  $R^6$  es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno;  
cada  $R^7$  se selecciona independientemente entre (i) o (ii) a continuación:

- (i) cada  $R^7$  se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o
- (ii) dos grupos  $R^7$ , que junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo;

65

cada  $R^9$  es independientemente una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno, en la que los grupos  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  son opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres grupos  $Q^1$ .

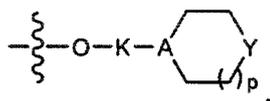
**[0091]** En una forma de realización, n es 2, y cada R<sup>1</sup> es independientemente -R<sup>6</sup>O<sup>7</sup> o -R<sup>1</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>; cada R<sup>6</sup> es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno; cada R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o cada R<sup>9</sup> es independientemente una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno; en donde cada uno de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos Q<sup>1</sup>.

**[0092]** En una forma de realización, n es 2, un R<sup>1</sup> es -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup> o -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> y el otro R es heterociclilalcoxi; cada R<sup>6</sup> es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno; cada R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o cada R<sup>9</sup> es independientemente una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno; en donde cada uno de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos Q<sup>1</sup>.

**[0093]** En una forma de realización, cada R<sup>1</sup> está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, amino, metilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, ciclopropilcarbonilamino, furilo, e hidroxilo, en el que furilo está sustituido por -R<sup>u</sup>NH R<sup>u</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, en donde R<sup>u</sup> es metileno o etileno y R<sup>w</sup> es metilo.

**[0094]** En una forma de realización, cualquiera de los dos grupos R<sup>1</sup> adyacentes forman un grupo alquilenedioxi; En una forma de realización, dos grupos R<sup>1</sup> adyacentes forman un grupo etilendioxi.

**[0095]** En una forma de realización, cada R<sup>1</sup> es independientemente



donde K es un enlace directo o alquileo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

A es N o CH;

Y es -O, -S(O)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>) o -C(H)R<sup>15</sup>;

p es un número entero comprendido entre 0 y 2,

R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo o S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>; R<sup>15</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, hidroxialquilo o -OR<sup>12</sup>;

t es 1 ó 2;

R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo; y

R<sup>13</sup> es alquilo.

**[0096]** En ciertas formas de realización, K es etileno o propileno, opcionalmente sustituido con hidroxilo. En una forma de realización, K es un enlace directo.

**[0097]** En una forma de realización, R<sup>13</sup> es metilo.

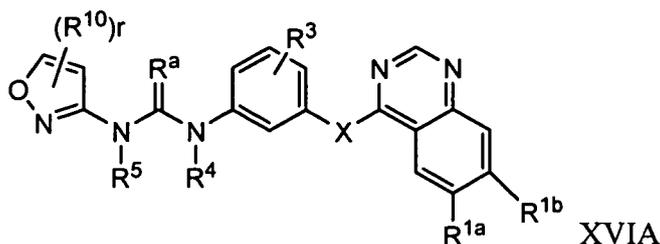
**[0098]** En ciertas formas de realización, R<sup>14</sup> es -H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

**[0099]** En ciertas formas de realización, R<sup>15</sup> es -H, -OH, -CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

**[0100]** En una forma de realización, p es 0 o 1. En una forma de realización, p es 0. En una forma de realización, p es 1.

**[0101]** En una forma de realización, A es CH. En una forma de realización, p es 0 y A es CH.

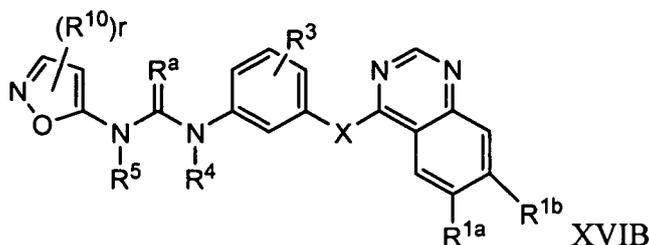
**[0102]** En otro aspecto, se incluye en la presente memoria un compuesto de fórmula XVIA o XVIB:



XVIA

5

10



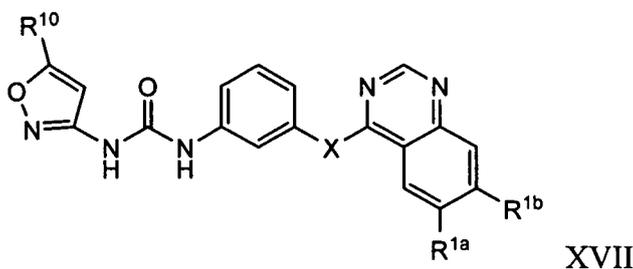
15

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, en el que  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan de Q y las demás variables que se describen en este documento. En una forma de realización, los compuestos tienen la fórmula XVIIA o XVII, donde R10 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo, cianoalquilo, haloalquilo o cicloalquilo; y las otras variables son tal y como se describen en este documento.

20

**[0103]** En otro aspecto, se incluye en la presente memoria un compuesto de fórmula XVII:

25



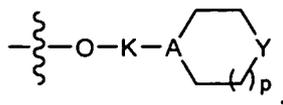
30

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento. En una forma de realización, los compuestos tienen la fórmula XVII, en la que X es O o S;  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan como sigue:

35

i)  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno independientemente metoxi, metoxietoxi, metilsulfonilpropiloxi, o un grupo de fórmula:

40



45

donde K es etileno o propileno, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; A es N o CH; Y es -O-,  $-S(O)_2$ -,  $-N(R^{14})$ - o  $-C(H)R^{15}$ ;

p es 1;

$R^{14}$  es hidrógeno, metilo, hidroxietilo, o metilsulfonilo;

$R^{15}$  es hidrógeno, hidroximetil, hidroxietilo o hidroxilo; y

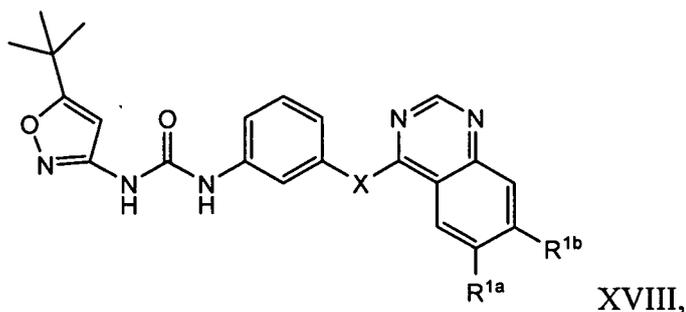
ii) los grupos  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  junto con los átomos de carbono a los que sustentan forman un grupo etilendioxi.

50

**[0104]** En otro aspecto, se incluye en la presente memoria un compuesto de fórmula XVIII:

55

60



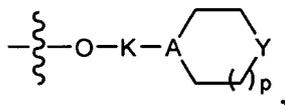
65

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, donde X es O o S;

**[0105]**  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan como sigue:

i) R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente alcoxi, alcoxialcoxi, alkilsulfonilalcoxi o un grupo de fórmula:

5



10

donde K es un enlace directo o alquileo, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; A es N o CH;

Y es -O, -S(O)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>) o -C(H)R<sup>15</sup>;

p es 0 o 1;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, haloalquilo, hidroxilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo o S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>; R<sup>15</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, hidroxialquilo o -OR<sup>12</sup>;

15

t es 1 ó 2;

R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo; y

R<sup>13</sup> es alquilo; o

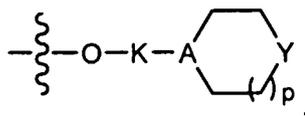
ii) los grupos R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> forman juntos un grupo alquiledioxi.

20

**[0106]** En una forma de realización, el compuesto es de fórmula XVIII o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, en donde X es O o S; R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan como sigue:

25

i) R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente metoxi, metoxietoxi, metilsulfonilpropiloxi, o un grupo de fórmula:



30

donde K es etileno o propileno, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

A es N o CH;

Y es -O, -S(O)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>) o -C(H)R<sup>15</sup>;

p es 1;

35

R<sup>14</sup> es hidrógeno, metilo, hidroxietilo, o metilsulfonilo;

R<sup>15</sup> es hidrógeno, hidroximetil, hidroxietilo o hidroxilo; y

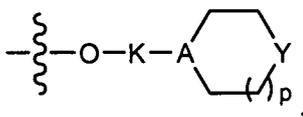
ii) los grupos R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con los átomos de carbono a los que sustituyen forman un grupo etilendioxi.

40

**[0107]** En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula XVII o XVIII o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, donde X es O o S;

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi, metoxietoxi, o un grupo de fórmula:

45



50

donde K es un enlace directo o alquileo; A es CH;

Y es -O, -S(O)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>) o -C(H)R<sup>15</sup>;

p es 0;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo o S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>; R<sup>15</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, hidroxialquilo o -OR<sup>12</sup>;

55

t es 1 ó 2;

R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo; y

R<sup>13</sup> es alquilo.

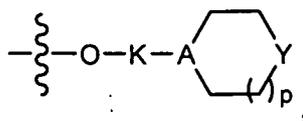
60

**[0108]** En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula XVII o XVIII o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, donde X es O o S;

al menos uno de R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> es hidrógeno y el otro es hidrógeno, fluoro, metoxi, etoxi, metoxietoxi o un grupo de fórmula:

65

5



donde K es un enlace directo o alquileo; A es CH;

Y es -O, -S(O)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>) o -C(H)R<sup>15</sup>;

p es 0;

10 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo o S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>; R<sup>15</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, hidroxialquilo o -OR<sup>12</sup>;

t es 1 ó 2;

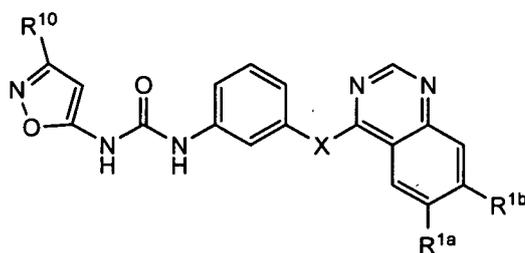
R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo; y

R<sup>13</sup> es alquilo.

15

[0109] En otro aspecto, se incluye en la presente memoria un compuesto de fórmula XIX:

20



XIX

25

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, donde las variables son tal y como se describen en el presente documento. En una forma de realización, los compuestos tienen la fórmula XIX en la que X es O o S;

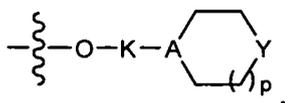
30

[0110] R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan como sigue:

35

i) R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente metoxi, metoxietoxi, metilsulfonilpropiloxi, o un grupo de fórmula:

40



donde K es etileno o propileno, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil;

A es N o CH;

Y es -O, -S(O)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>) o -C(H)R<sup>15</sup>;

p es 1;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, metilo, hidroxietilo, o metilsulfonilo;

R<sup>15</sup> es hidrógeno, hidroximetil, hidroxietilo o hidroxil; y

50

ii) los grupos R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con los átomos de carbono en el cual están sustituidos forman un grupo etilendioxi; R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo, cianoalquilo, haloalquilo o cicloalquilo.

[0111] En una realización, el compuesto se selecciona de la fórmula XVI-XX, en la que p es 0; A es CH y las demás variables son tal y como se describen en la presente memoria.

55

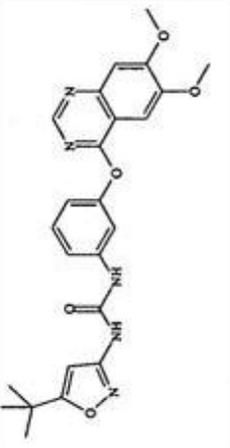
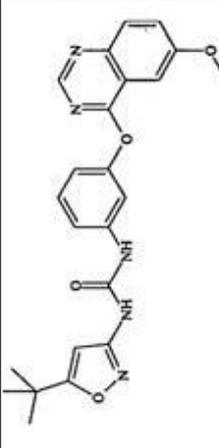
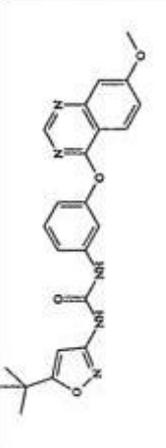
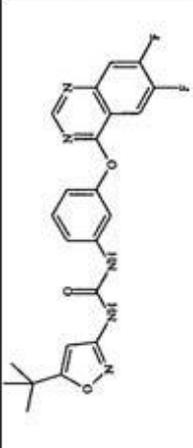
[0112] En una forma de realización, el compuesto se selecciona de un grupo que consiste de los compuestos en la Tabla 1.

[0113] En la Tabla 1 se muestran ciertos compuestos de ejemplo.

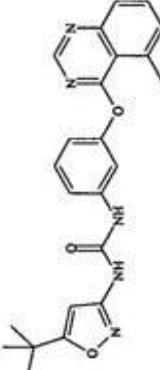
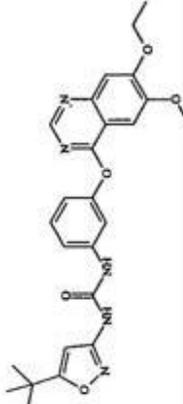
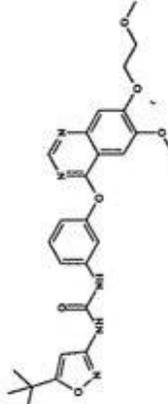
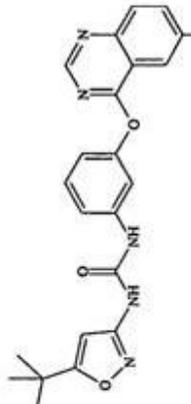
60

65

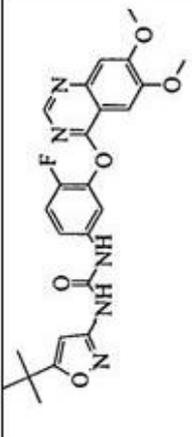
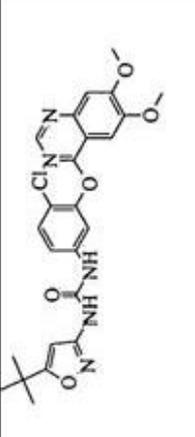
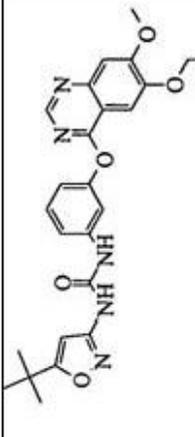
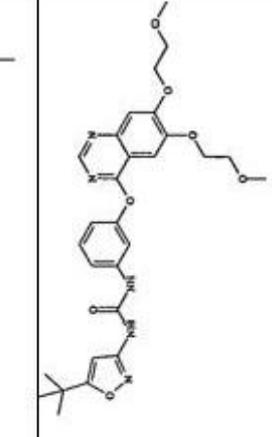
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	D	A	C	A	Ex 1 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-iloxy)fenil)urea	
ND	ND	ND	ND	ND	ND	Ex 2 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(6-methoxyquinazolin-4-iloxy)fenil)urea	
ND	ND	ND	ND	ND	ND	Ex 3 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(7-methoxyquinazolin-4-iloxy)fenil)urea	
ND	ND	ND	ND	ND	ND	Ex 4 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(6,7-difluoroquinazolin-4-iloxy)fenil)urea	

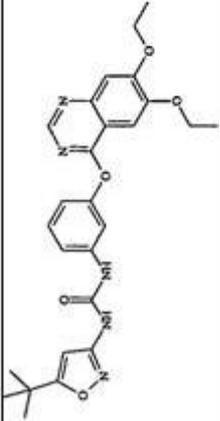
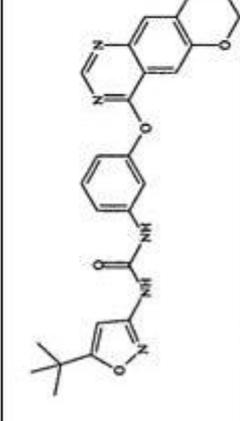
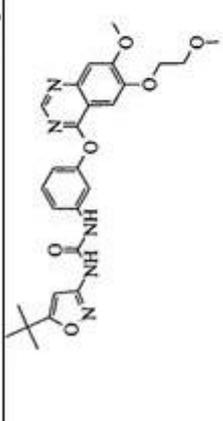
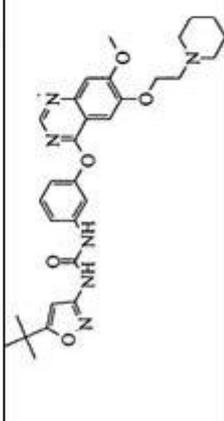
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	ND	D	D	ND
RAF 1 Kd nM	ND	C	B	ND
BRAF WT Kd nM	ND	D	B	ND
BRAF V600E Kd (nM)	ND	A	A	ND
A375 Viabilidad EC50 (nM)	ND	B	B	ND
pMEK IC50 (nM)	ND	A	A	ND
Nombre	Ex 5 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(5-metilquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	Ex 6 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea hidrocloreuro	Ex 7 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil) urea clorhidrato	Ex 8 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metilquinazolin-4-iloxi)fenil)urea
				

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	C	D	A	A	A	Ex 9 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)urea	
C	D	D	C	D	D	Ex 10 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(4-cloro-3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)u rea	
C	C	D	A	A	A	Ex 11 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea	
C	B	C	A	B	A	Ej 12 1-(3-[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazoli n-4-iloxi]fenil)-3-(5-terc butilisoxazol-3-il) clorhidrato de urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Nombre	pMEK <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> (nM)	A375 Viabilidad EC <sub>50</sub> (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	<p>Ej 13 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-[(3-(6,7-dietoxyquinazolin-4-iloxi)fenil)hidrocloruro de urea]</p>	B	C	B	D	D	C
	<p>Ej 14 1-(5-tert-butylisoxazol-1-yl)-3-[(3-(7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-4-iloxi)fenil)clorhidrato de urea]</p>	C	D	A	C	B	C
	<p>Ej 15 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-[(3-[7-(2-ximetoxieto)quinazolin-4-iloxi]fenil)clorhidrato de urea]</p>	A	A	A	B	B	C
	<p>Ej 16 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-[(3-(7-metoxi-6-(2-(1-piperidin-il)etoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea]</p>	B	D	A	C	D	C

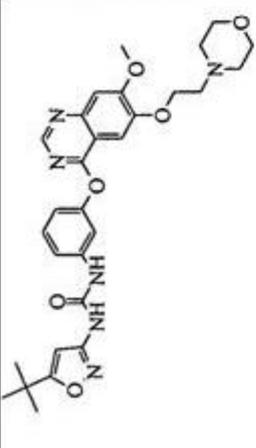
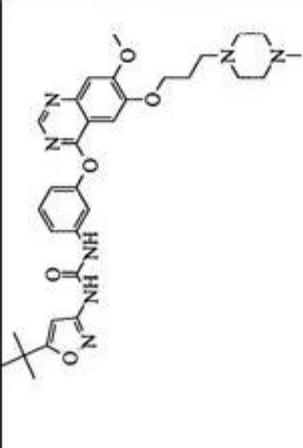
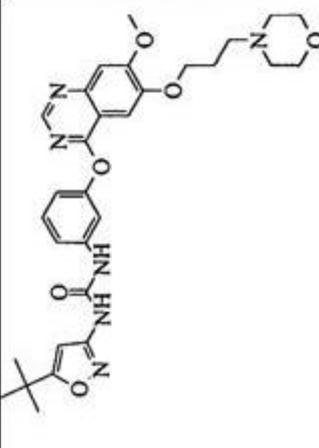
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
B	B	A	C	C	C
A	B	A	B	C	D
A	B	A	B	B	D

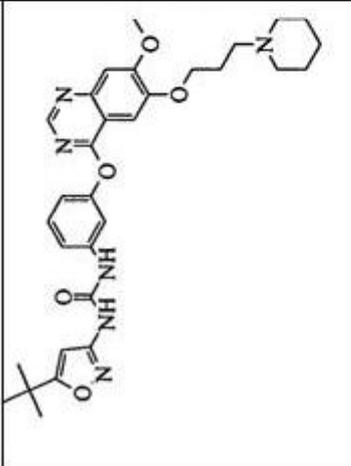
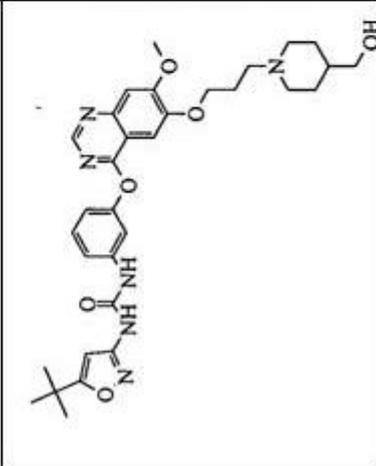
  

Nombre	Chemical Structure
Ej 17 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(hidroximetil)piperidin 1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea	
Ej 18 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7- metoxi-6-(2-(4-metilpiperazolin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea	
Ej 19 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(hidroxietil) piperazin-1-il) etoxi)-7- metoxiquin azolin-4 iloxi) fenil) urea	

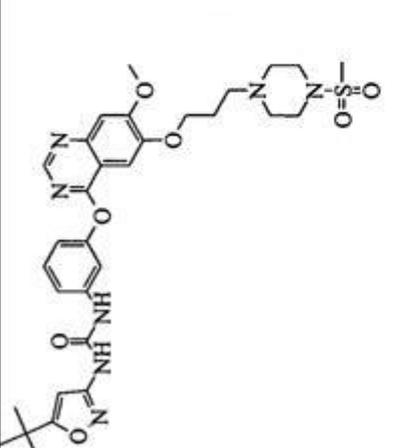
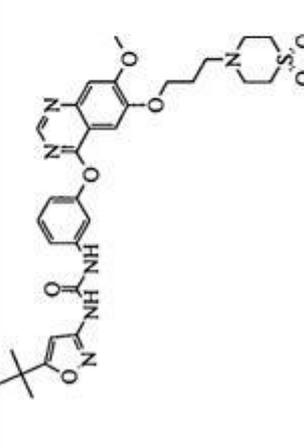
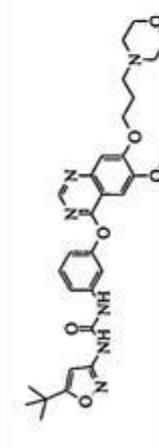
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	B	A	A	A	Ej 20 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-morfolinoet hoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	
D	B	B	A	B	A	Ej 21 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-metil piperazin-1-il)propoxi) quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	
D	A	A	A	A	A	Ej 22 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-morfolinop ropoxi)quina zolin-4-iloxi)fenil) urea	

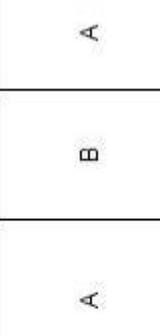
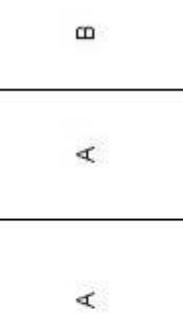
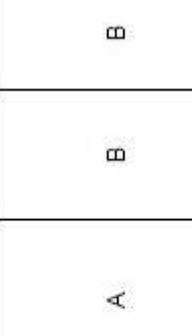
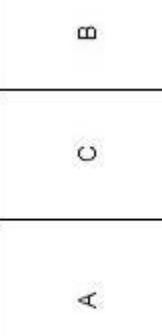
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	C	C	A	C	A	Ej 23 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-iperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
D	C	C	A	C	A	Ej 24 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(hidroximetil)piperidin 1-il)propoxi)-7-metoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	

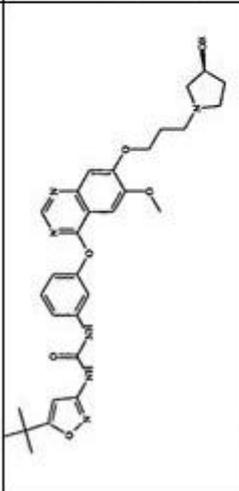
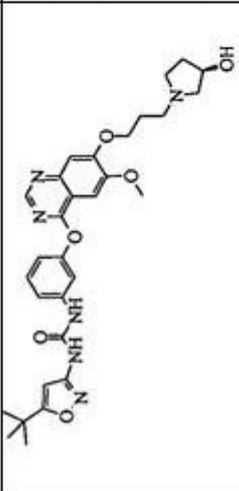
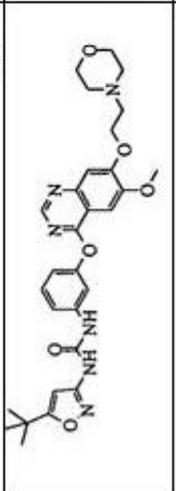
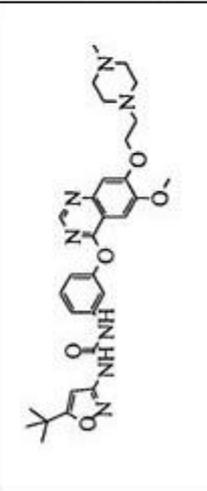
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK1C50 (nM)	Nombre	
D	B	B	A	A	A	Ej 25 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3- (3- (7- metoxi-6- (3- (4- metilsulfoni) piperazin-1- il) propoxi) quinazolin-4- iloxi) fenil) urea	
D	A	B	A	A	A	Ej 26 1- (5-terc-butil- isoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3- (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il) propoxi) -7- metoxi- quinazolin-4- iloxi) -fenil) - urea	
D	B	B	A	A	A	Ej 27 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3- (3- (6- metoxi-6- (3- morfolinopropoxi) quinazolin-4- iloxi) fenil) urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
<p data-bbox="414 291 574 448">Ej28 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-metil piperazin-1-il) propoxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> 	A	A	A	B	A	D
<p data-bbox="595 291 734 448">Ej29 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-hidroxi)metil) piperazin-1-il) etoxi)-6-metoxiquinazolin-4 iloxi) fenil) urea</p> 	A	A	A	B	B	D
<p data-bbox="750 291 933 448">Ej30 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(2-hidroxi)etil) piperazin-1-il) propoxi)-6-metoxiquinazolin-4 iloxi) fenil) urea</p> 	A	A	A	A	B	D
<p data-bbox="949 291 1141 448">Ej31 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-[3-(3-dihidroxi-pirrolidin-4-il) propoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-fenil)-urea</p> 	A	A	A	B	B	D
<p data-bbox="1157 291 1319 448">Ej32 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-metil sulfonil) piperazin-1-il) propoxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> 	A	B	A	C	B	D

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D*	B	B	A	A	A	Ej33 (S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(3-(hidroxi)pirrolidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
D*	B	B	A	D	A	Ej34 (R)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(3-(hidroxi)pirrolidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C	B	B	A	C	A	Ej35 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(morfolinopropoxi)quinazol in-4-iloxi)fenil)urea	
C	B	B	A	B	A	Ej36 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-metil piperazin-1-il)propoxi)quinazol in-4-iloxi)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

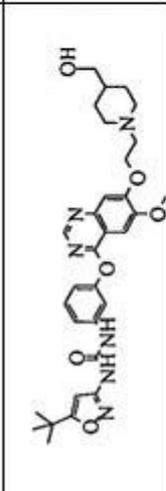
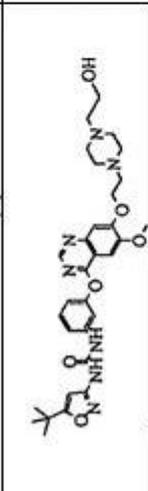
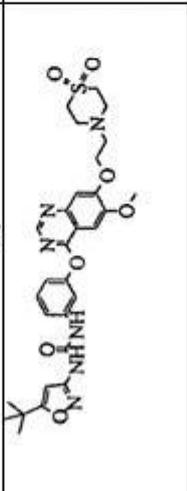
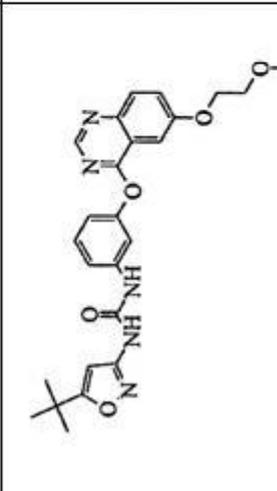
pMEK IC50 (nM)	A375Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	B	A	B	B	C
A	B	A	B	B	D
A	A	A	B	B	C
A	C	A	D	B	C

Ej 37 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-(7-[2-(4-hidroxi metil-piperidin-1-il)-etoxil]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxil)-fenil)-urea

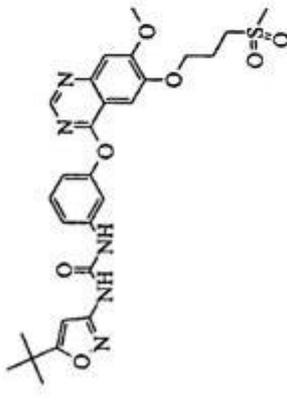
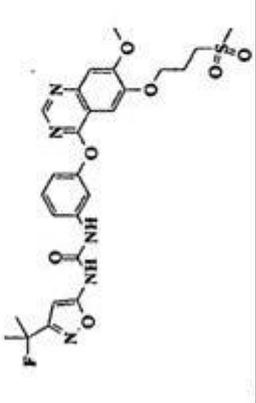
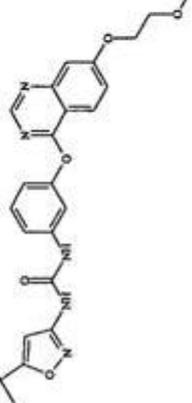
Ej 38 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(2-hidroxi etil) piperazin-1-il) etoxil)-6-metoxiquinazolin-4 iloxil) fenil) urea

Ej 39 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-(7-[2-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il) etoxil]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxil)-fenil)-urea

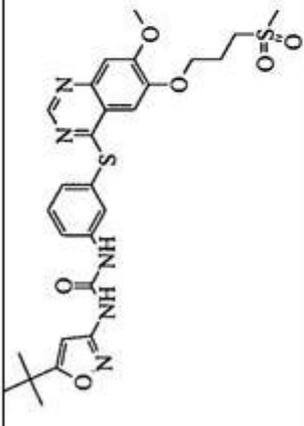
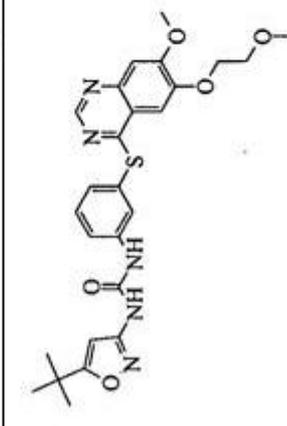
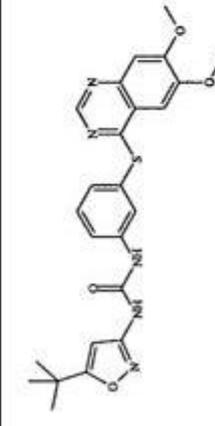
Ej 40 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxil)fenil)urea

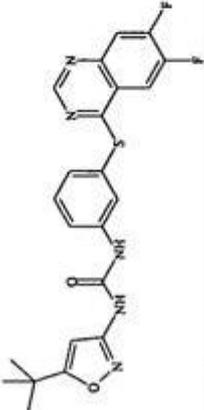
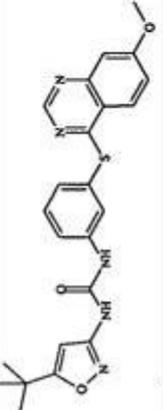
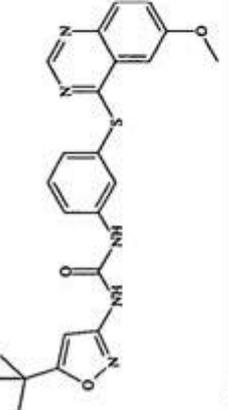
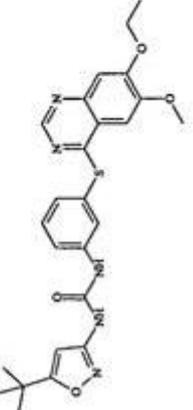
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	A	A	A	A	A	Ej 41 1-(5-terc-Butilisoxazo 1-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)quinazolin 4-iloxi)fenil) urea	
C*	A	A	A	C	B	Ej 42 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(3-(metilsulfonil)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	
C	B	C	A	D	B	Ej 43 1-(5-terc-butylisoxazo 1-3-il)-3-(3-(7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

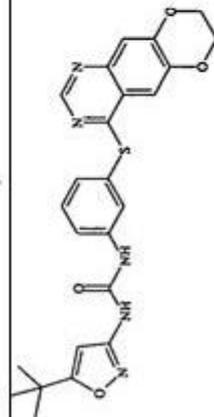
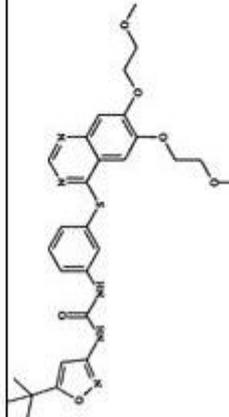
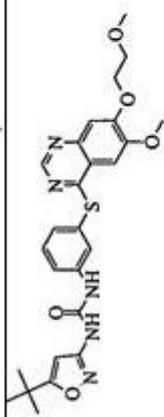
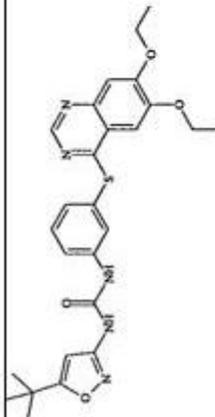
S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	A	A	A	B	A	Ej 44 1- (5-terc-Butilisoazol-3-ilo)-3-(3-(7- metoxi-6-(3-(metilsulfonil) propoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil) urea	
C	B	C	A	B	A	Ej 45 1- (5-terc-butilisoazol-3-ilo)-3-(3-(7- metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	
C	B	C	A	B	A	Ej 46 1-(5-terc-butilisoazol-3-ilo)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

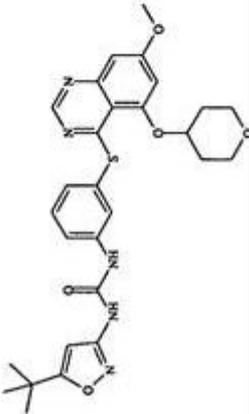
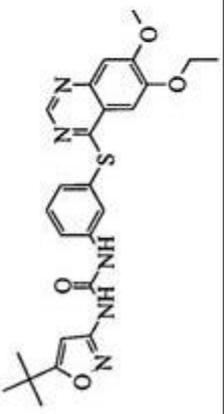
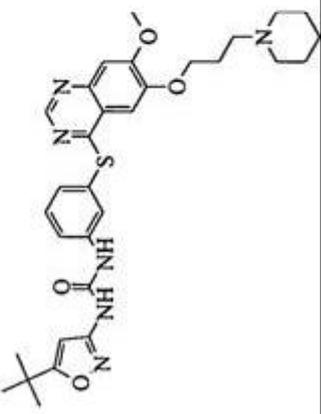
S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
A	D	D	C	D	D	Ej 47 1-(5-tert-butilisoxazol-3-ilo)-3-(3-(6,7-difluoroquinazolin-4-ilitio)fenil)urea	
C	D	D	B	D	C	Ej 48 1-(5-tert-butilisoxazol-3-ilo)-3-(3-(7-metoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea	
C	C	D	B	D	C	Ej 49 1-(5-tert-butilisoxazol-3-ilo)-3-(3-(6-metoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea	
B	B	C	B	D	B	Ej 50 1-(5-tert-butilisoxazol-3-ilo)-3-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

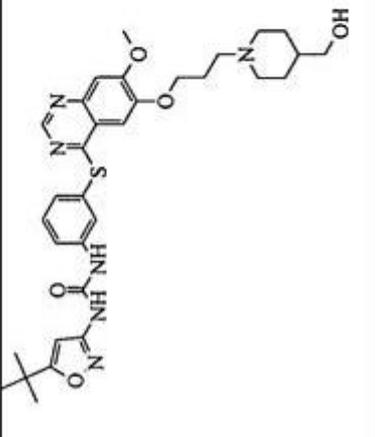
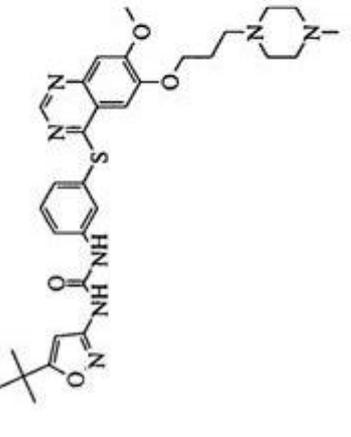
Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
Ej 51 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dietoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	B	D	C	D	D	C
Ej 52 1-(5-terc-butisoxazol-3-il)-3-(3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil)clorhidrato de urea	A	C	A	B	B	C
Ej 53 1-(3-[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazoln-4-iltio]fenil)-3-(5-terc-butisoxazol-3-il)clorhidrato de urea	A	C	A	C	B	C
Ej 54 1-(5-terc-Butilisoxazo-3-il)-3-[3-(7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-g]quinazolin-4-iltio)fenil]clorhidrato de urea	C	D	C	D	D	C



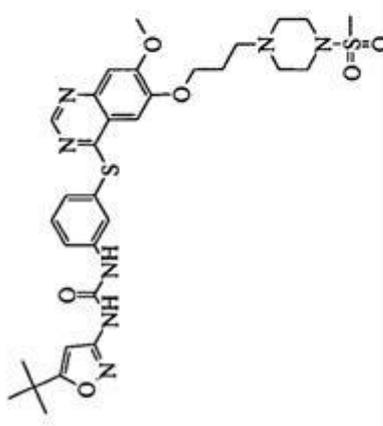
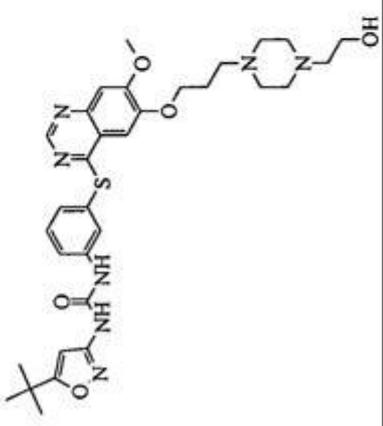
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	C	A	B	A	Ej 55 1-(5-terc Butilsoxazo 1-3-il)3-{3-[7-metoxi-5-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilitio)quinazolin-4-ilo]fenil} urea	
B	B	C	A	A	A	Ej 56 1-(5-terc-butilsoxazol-3-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-ilitio)fenil) urea	
C	C	C	A	D	A	Ej 57 1-(5-terc-butilsoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-piperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)urea	

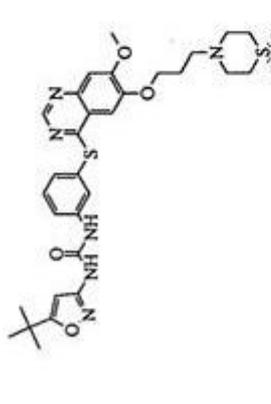
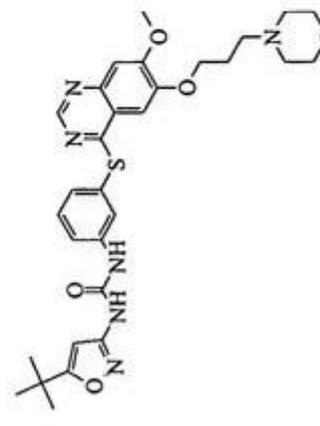
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	C	B	A	D	A	Ej 58 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(hidroximetil) piperidin 1-il) propoxi)-7-metoxiquin azolin-4-iltio) fenil) urea	
D	B	B	A	D	A	Ej 59 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-metil piperazin-1-il) propoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea	

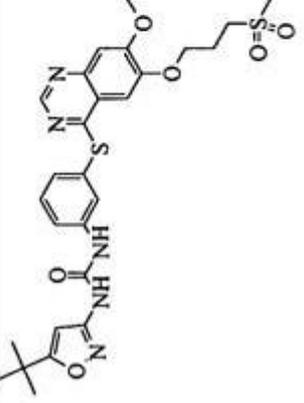
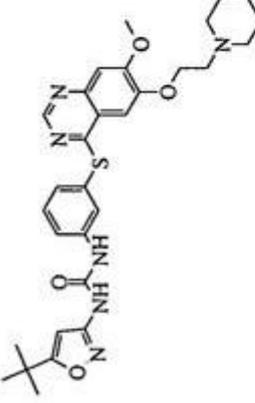
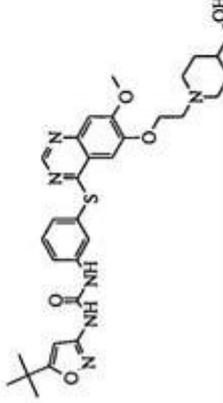
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR AF WT Kd nM	BR AF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	C	A	B	A	Ej 60 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-metil sulfonil) piperazin-1-il) propoxi) quinazolin-4-iltio)fenil)urea	
D	A	B	A	D	D	Ej 61 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(2-hidroxi)etil) piperazin-1-il) propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	

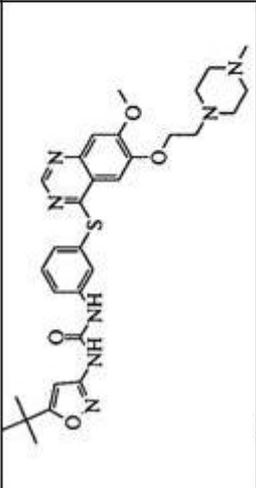
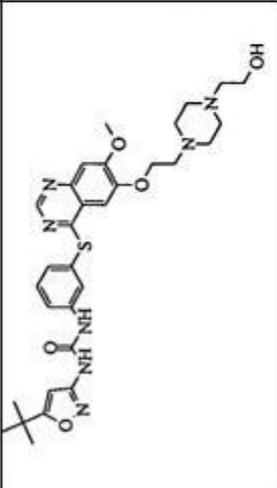
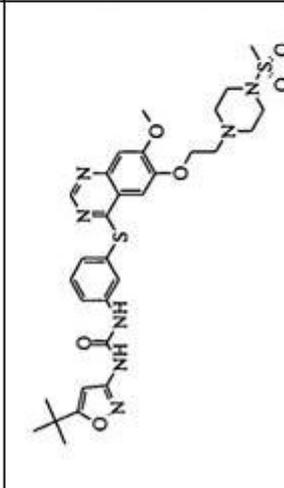
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR AF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	A	B	A	A	A	Ej 62 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-(6-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il) propoxil]-7-metoxi-quinazolin-4-isulfanil)-fenil)-urea	
C	A	B	A	C	A	Ej 63 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(morfolinopropoxi)quinazoli n-4-iltio)fenil) urea	

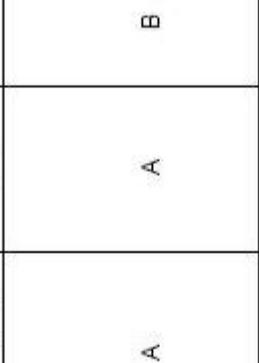
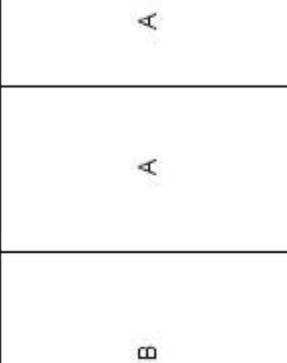
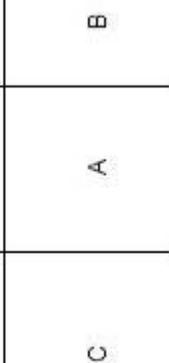
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	A	A	A	B	A	Ej 64 1-(5-tert-butilisoxazol-3-ilo)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea	
C	C	D	A	D	B	Ej 65 1-(5-tert-butilisoxazol-3-ilo)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-piperidin-1-iletio)quinazolin-4-iltio)fenil)urea	
C	C	C	A	D	A	Ej 66 1-(5-tert-butilisoxazol-3-ilo)-3-(3-(6-(2-(4-(hidroximetil)piperidin 1-ilo) etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

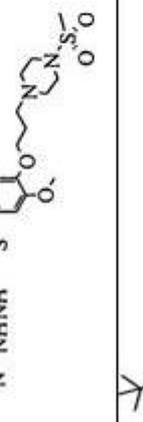
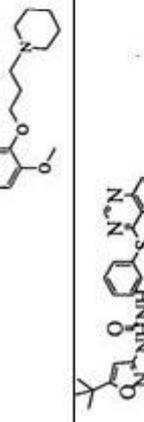
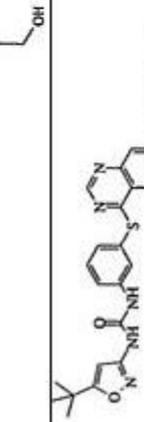
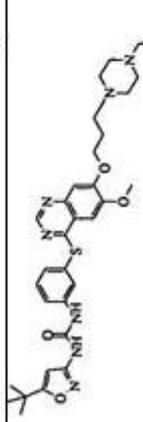
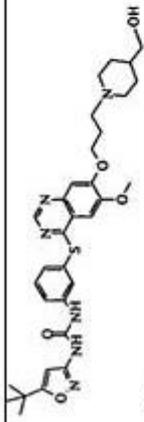
S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	B	A	D	A	Ej 67 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7- metoxi-7-(2-(4-metil piperazin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C	B	B	A	C	A	Ej 68 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(6-(2-(4-(2-hidroxi)etil) piperazin-1-il) etoxi)-7- metoxiquinazolin-4-ilitio) fenil) urea	
C	B	B	A	B	A	Ej 69 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7- metoxi-6-(2-(4-metil sulfonil) piperazin-1-il) etoxi) quinazolin-4-ilitio)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
 <p>E1 to 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea</p>	A	A	A	B	A	C
 <p>E171 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(6-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)etoxi]-7-metoxi-quinazolin-4-iltio)fenil)-urea</p>	A	B	A	A	A	C
 <p>E172 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinopropoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea</p>	A	C	A	C	B	D
 <p>E173 1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-metil piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea</p>	A	C	A	B	B	D

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

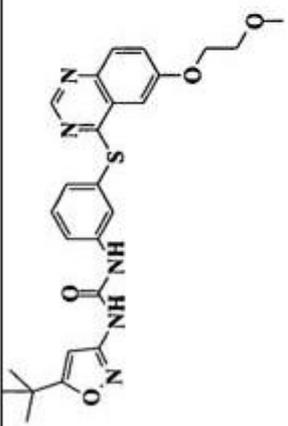
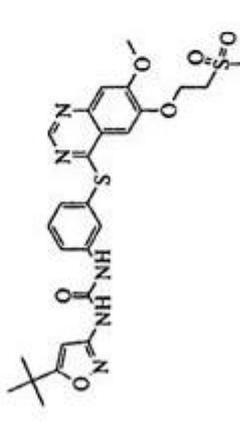
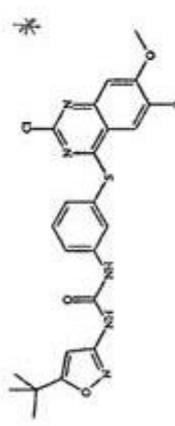
Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
Ej 74 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(hidroximetil) piperidin-1-il) propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea	A	B	A	B	A	D
Ej 75 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(7-(3-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il) propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea	A	D	A	B	B	D
Ej 76 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea	A	D	A	B	C	D
Ej 77 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonil) piperazin-1-il) propoxi) quinazolin-4-iltio)fenil)urea	A	B	A	C	C	D
Ej 79 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinopropoxi)quinazolin-4-iltio)fenil) urea	A	D	A	C	C	D



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	Nombre	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAE V600E Kd (nM)	BRAE WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
B	Ej 80 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-piperidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-ilio)fenil)urea	D	A	B	B	C
A	Ej 81 Ej 81 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-metil sulfonil) piperazin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	B	A	C	C	C
A	Ej 83 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-metil piperazin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	D	A	B	B	C
A	Ej 84 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(2-hidroxi)etil) piperazin-1-il) etoxi)-6-metoxiquinazolin-4 ilio)fenil) urea	D	A	B	B	D
A	Ej 86 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(hidroximetil) piperidin 1-il) etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-ilio)fenil) urea	D	A	D	C	C

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAE V600E Kd (nM)	RAF 1 Kd nM	S35
B	D	B	C	C
A	C	A	A	C
D	ND	D	D	A
Nombre				
Ej 87 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea				
Ej 88 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-metilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea				
Ej 89 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(2-cloro-6,7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea				
				
				
				

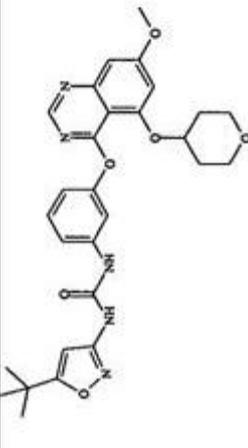
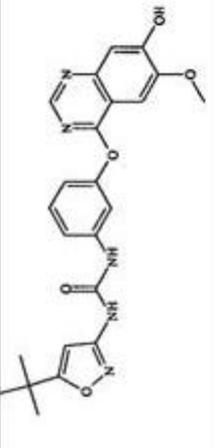
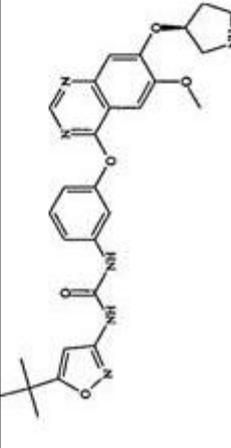
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAE V600E Kd (nM)	BRAE WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	D	A	C	B	C
A	A	A	B	B	C
A	A	A	C	B	C

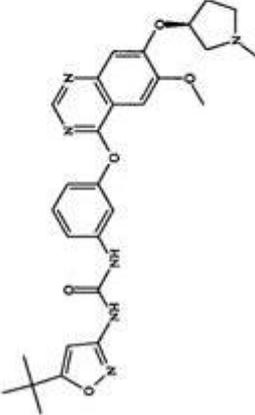
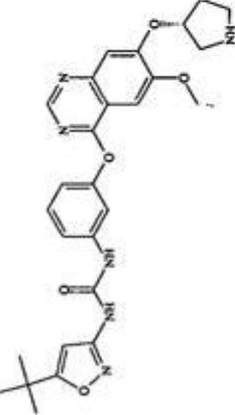
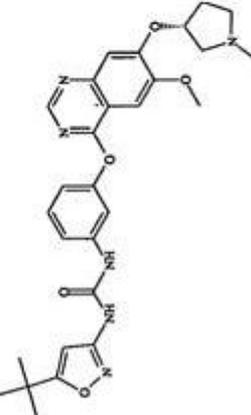
  

Nombre	Chemical Structure
Ej 90 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- (3- (6- [3- (1,1-dioxotiomorfolin-4-il) propoxil] -quinazolin-4-ilsulfanil) -fenil)-urea-fenil) -urea	
Ej 91 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- (3- (6- [2- (1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il) etoxil] -7-metoxi-quinazolin-4-iloxil) -fenil) -urea	
Ex 92 1- (5-terc butilisoxazol-3-il) -3- (3- [6- (5- ([2- (metilsulfonil) etilamino] metil) furan-2-il) quinazolin-4-iloxil] fenil) urea	

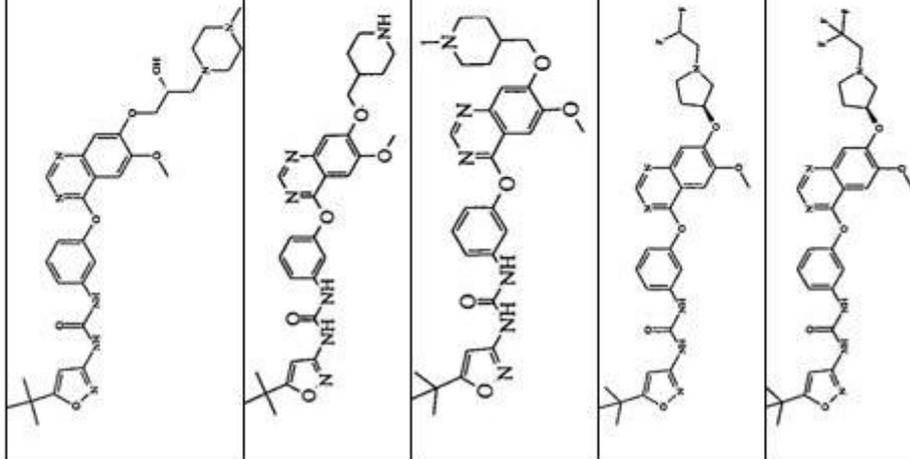
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	D	B	D	B	Ej94 1-(5-terc Butilisoaxazo 1-3-il)3-{3-[7-metoxi-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)quinazolin-4-iloxi]fenil} urea	
C	B	C	A	A	A	Ej95 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea	
C	A	B	A	D	B	Ej96(S)-1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	

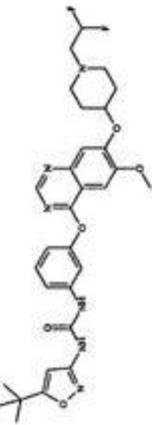
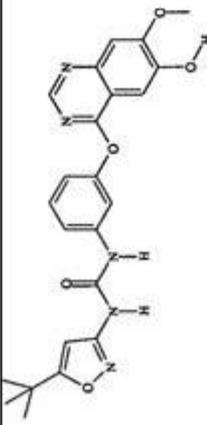
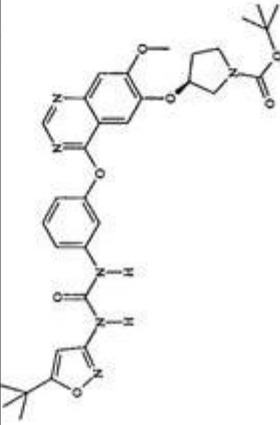
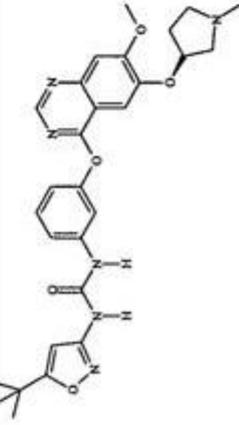
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	C	B	A	D	B	Ej 97 (S) -1- (5-terc-butilisoxazol -3-il) -3- (3-(6- metoxi-7- (1- (metipirrolidin-3-iloxi) propoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea monoacetato	
C	A	B	A	D	C	Ej 98 -1- (5-terc-butilisoxazol -3-il) -3- (3-(6- metoxi-7- (pirrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) carboxilato de urea	
C	B	B	A	D	B	Ej 99 (R) -1- (5-terc-butilisoxazol -3-il) -3- (3-(6- metoxi-7- (1- (metipirrolidin-3-iloxi) propoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) monoacetato de urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	A	A	A	A	D
A	C	A	A	B	C
A	A	A	A	B	D
C	D	B	D	D	C*
C	D	D	D	D	B*
<p data-bbox="331 1279 363 1379">Nombre</p>					
<p data-bbox="464 1111 576 1552">Ej 100 (R) -1- (5-terc-butilisoxazol -3-il) -3- (3- (7- (2- hidroxi-3- (4-metilpiperidin-1- il)propoxi) -6- metoxiquinazolin-4 iloxi) fenil) urea</p> <p data-bbox="683 1111 762 1552">Ej 101 1- (3-terc-butilisoxazo -5-il) -3- (3- (6- metoxi-7- (piperidin-4- imetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea</p> <p data-bbox="858 1111 938 1552">Ej 102 1- (3-terc-butilisoxazol 5-il) -3- (3- (6- metoxi-7- ((-metil piperazin-4-il) metoxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> <p data-bbox="1026 1111 1137 1552">Ej 103 (S) -1- (5- terc-butilisoxazol -3-il) - 3- (3- (7- [1- (2,2-difluoroetil)pirrolidin-3- iloxi] -6- metoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) urea</p> <p data-bbox="1193 1111 1305 1552">Ej 104 (S) -1- (5- terc Butilisoxazo 1-3-il) - 3- (3- (6- metoxi-7- [1- (2,2- trifluoroetil)pirrolidin-3- iloxi]quinazolin-4- iloxi)fenil)urea</p>					
					

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
D	D	D	D	D	C*
A	B	A	B	A	C
A	C	C	D	D	C
A	B	A	B	A	D
<p data-bbox="331 1283 359 1384">Nombre</p> <p data-bbox="435 1126 523 1552">Ej 105 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[1-(2,2-difluoroetil)piperidina-4-iloxil]-6-metoxiquinazolin-4-iloxil}fenil)urea</p>	<p data-bbox="643 1115 699 1552">Ej 107 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea</p>	<p data-bbox="874 1149 978 1552">Ej 108 (S)- 3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)ureido)fenoxi)-7-metoxiquinazolin-6-iloxil)pirrolidina-1-carboxilato</p>	<p data-bbox="1153 1115 1257 1552">Ej 109 (S)-1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(1-(metipirrolidin-3-iloxil)propoxi)quinazolin-4-iloxil)fenil)urea</p>		
					

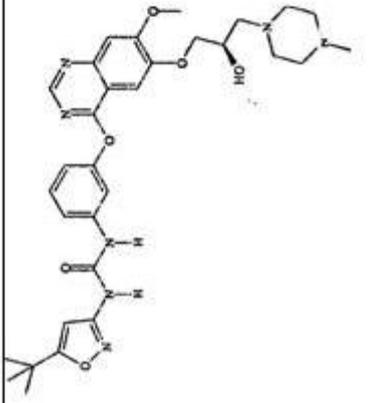
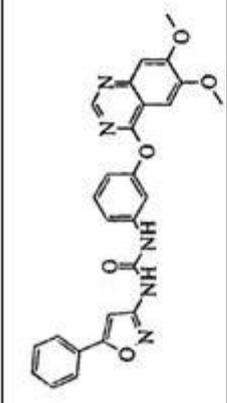
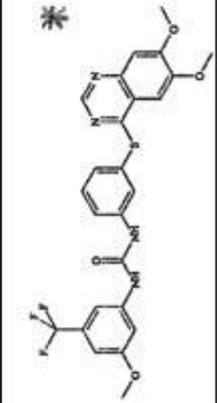
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375b Viabilidad EC50 (nm)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	A	A	B	A	C
A	B	A	B	A	D

Nombre	Chemical Structure
Ej 110 (S)-1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(6-(1-(2,2-difluoroethyl)pyrrolidin-3-iloxy)-7-metoxiquinazolin-4-iloxy)fenil) urea	
Ej 111 (S)-1-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-3-(3-(6-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperidin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxy)fenil) urea	

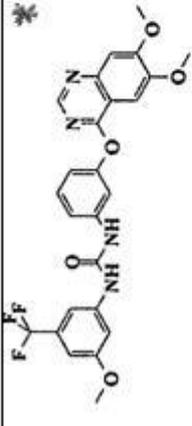
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375b Viabilidad EC50 (nm)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
<p>Ej 112 (R) - 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il)-3- (3- (6- (2- hidroxil-3- (4-metilpiperacil-1-il)propoxil)-7- metoxiquinazolil-4 iloxil) fenil) urea</p> 	B	C	A	C	B	D
<p>Ej 113 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolil-4 iloxil) fenil) -3- (5-fenilisoxazol-3-il) urea</p> 	C	D	B	C	A	B
<p>Ej 115 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolil-4 ilitio) fenil) -3- (3-metoxi-5- (trifluorometil) fenil) urea</p> 	D	D	B	C	B	C

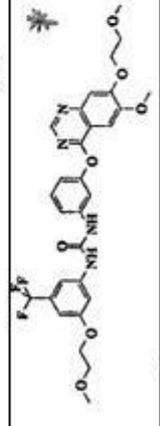
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRF V600E Kd (nM)	BRF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
D	D	B	C	B	B
D	D	B	C	B	C
B	D	A	B	A	C*
B	D	A	B	B	C*
B	D	A	B	A	C*

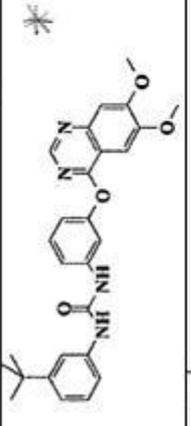
Ej 116 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)urea



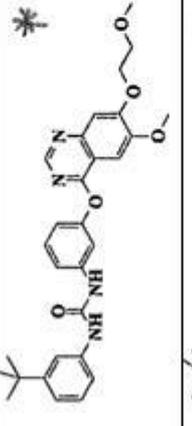
Ej 117 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea



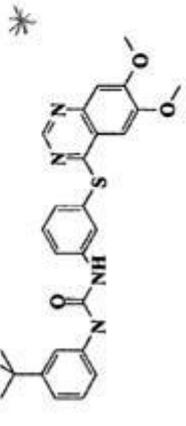
Ej 118 1-(3-tert-butilfenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea



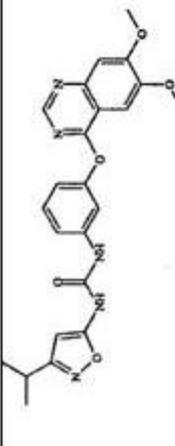
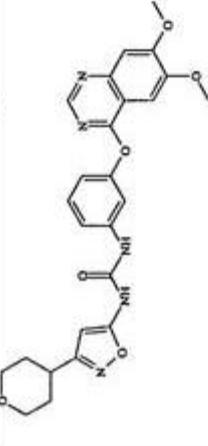
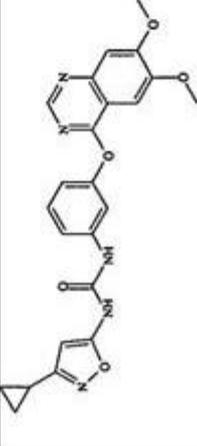
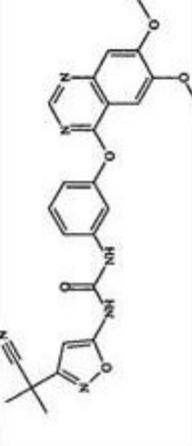
Ej 119 1-(3-tert-butilfenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea



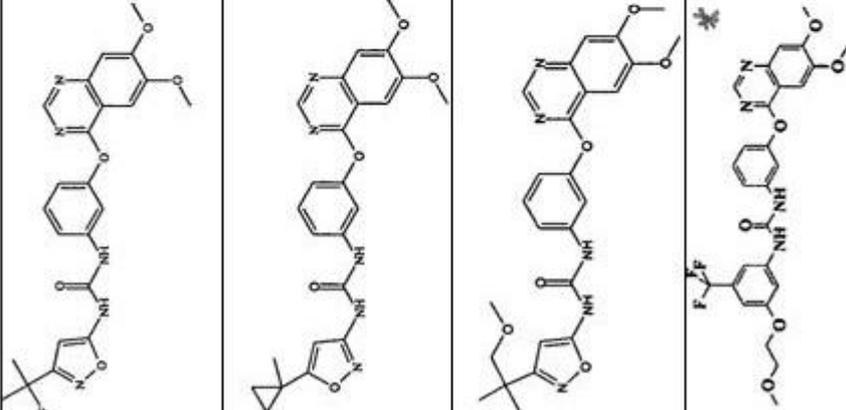
Ej 120 1-(3-tert-butilfenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRF V600E Kd (nM)	BRF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
 <p data-bbox="523 1093 580 1554">Ej 122 1-(3-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropilisoxazol-3-il) urea</p>	B	D	A	A	A	C
 <p data-bbox="713 1093 770 1554">Ej 123 1-(3-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-tetrahydro-2H-piran-4-il)isoxazol-5-il) urea</p>	D	D	B	D	C	B
 <p data-bbox="936 1093 994 1554">Ej 124 1-(3-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-3-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-iloxi)fenil) urea</p>	D	D	A	A	A	C
 <p data-bbox="1121 1093 1179 1554">Ej 125 1-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-iloxi)fenil) urea</p>	B	D	A	B	B	C*

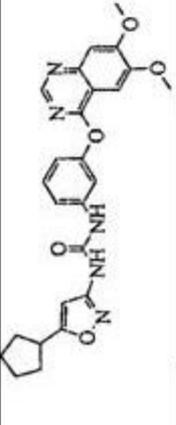
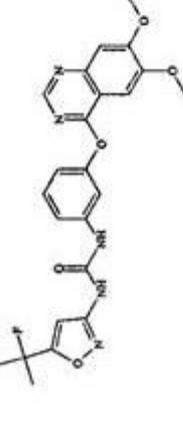
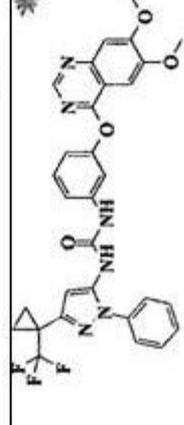
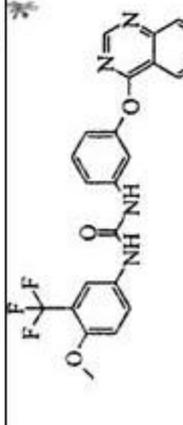
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	C	A	B	A	C
B	D	A	A	A	C
C	D	A	D	D	C*
D	D	B	D	B	B
<p data-bbox="363 1279 395 1368">Nombre</p> <p data-bbox="501 1099 580 1559">Ej 126 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea</p> <p data-bbox="724 1099 804 1559">Ej 127 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-metilciclopropil)isoxazol-3-il)urea</p> <p data-bbox="948 1099 1027 1559">Ej 128 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea</p> <p data-bbox="1171 1099 1251 1559">Ej 129 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)fenil) urea</p>					
					

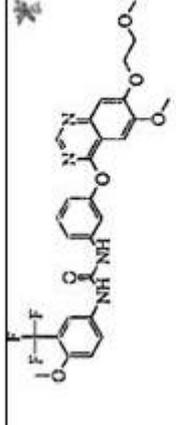
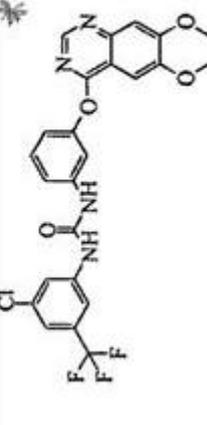
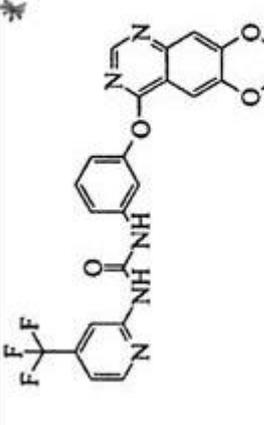
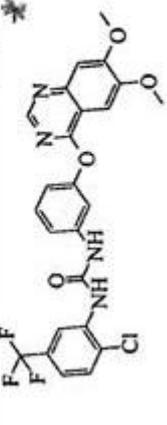
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
Ej 130 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea	B	D	B	D	D	C
Ej 131 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea	c	D	A	B	A	C
Ej 132 1-(3-tert, butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	A	A	A	C	C	C
Ej 133 13-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropil isoxazol-3-il)urea	B	C	A	A	A	C*
Ej 134 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)-3-(5-isopropilisoxazol-3-il)urea	B	D	A	A	A	C*

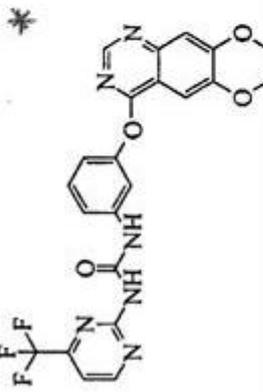
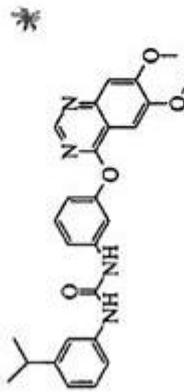
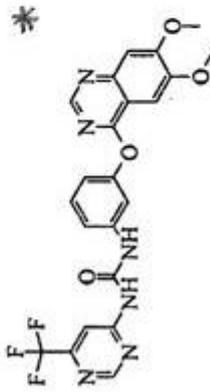
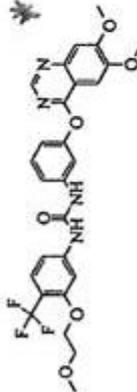
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
 <p>Ej 135 1-(5-ciclopentilis oxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxi quinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p>	A	B	A	A	A	C*
 <p>Ej 136 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-3-il)urea</p>	A	B	A	A	A	C*
 <p>Ej 137 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)urea</p>	A	C	C	D	D	D*
 <p>Ej 138 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(4-metoxi-3-(trifluoro metil)fenil)urea</p>	B	D	A	B	A	B

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	RAF 1 Kd nM	S35
B	D	A	A	C*
D	D	C	C	B
C	D	A	A	C
D	D	B	B	B
<p data-bbox="359 1077 566 1574">Nombre</p> <p data-bbox="454 1077 566 1574">Ej 139 1-(4-metoxi-3-(trifluoro metil) fenil) 1-3-(3-(6-metoxi-7-(2- metoxieto xi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p>	<p data-bbox="678 1077 790 1574">Nombre</p> <p data-bbox="678 1077 790 1574">Ej 140 1-(3-cloro-5--(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p>	<p data-bbox="933 1077 1045 1574">Nombre</p> <p data-bbox="933 1077 1045 1574">Ej 141 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)-3-(4-trifluorometil)piridin-2-Ilurea</p>	<p data-bbox="1173 1077 1284 1574">Nombre</p> <p data-bbox="1173 1077 1284 1574">Ej 142 1-(2-cloro-5--(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)urea</p>	
				

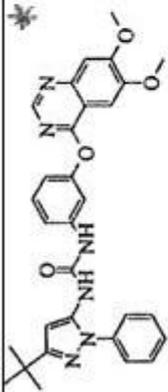
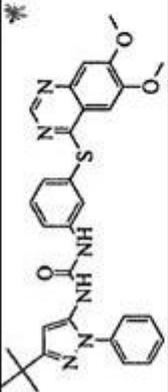
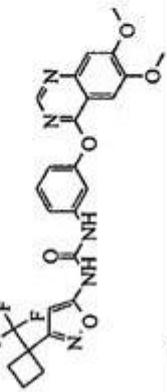
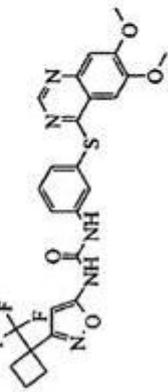
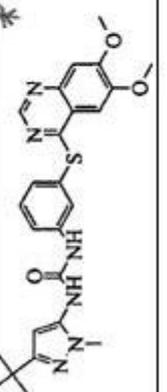
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
A	B	D	B	D	D	Ej 143 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (4-trifluorometil) piridin-2-il) urea	
C*	A	B	A	D	B	Ej 144 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (3-isopropilfenil-3-il) urea	
B*	B	B	A	D	D	Ej 146 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (6-trifluorometil) piridin-4-il) urea	
B*	C	D	B	D	D	Ej 147 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (3- (2-metoxietoxi) -4- (trifluorometil) fenil) urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
B*	D	D	C	D	D	Ej 148 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-4-(trifluorometil)fenil)urea	
B*	D	D	C	D	D	Ej 149 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(morfolina-4-carbonilo)-5-(trifluorometil)fenil)urea	
C*	C	C	B	D	D	Ej 150 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-fluoro-4-(trifluoro metil)fenil)urea	
C*	B	D	A	D	D	Ej 151 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)urea	
C*	B	B	A	C	C	Ej 152 1-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	

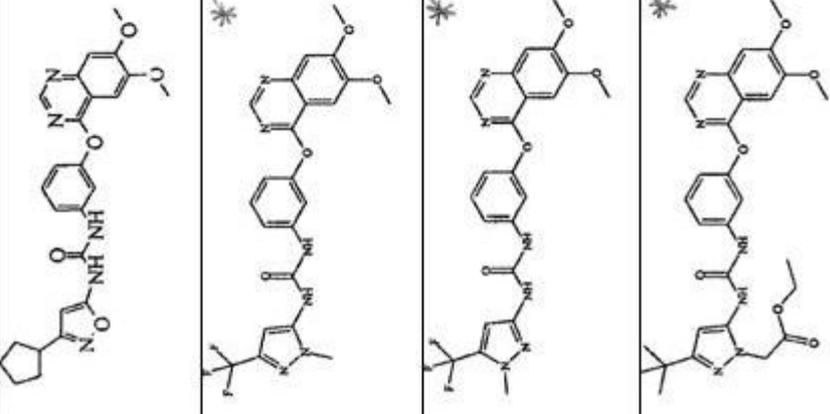
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
<p>Ej 153 1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> 	A	ND	C	D	D	D*
<p>Ej 134 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilio)fenil)urea</p> 	A	ND	D	D	D	D*
<p>Ej 155 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(1-(trifluorometil) ciclobutil) isoxazol 5-il) urea</p> 	B	D	B	D	D	C*
<p>Ej 156 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilio)fenil)-3-(3-(1-(trifluorometil) ciclobutil) isoxazol 5-il) urea</p> 	C	D	C	D	D	C*
<p>Ej 157 1-(3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilio)fenil)urea</p> 	A	D	A	C	B	C*

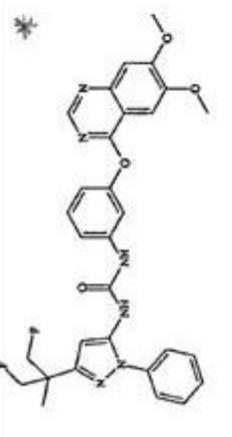
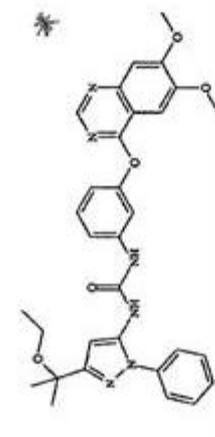
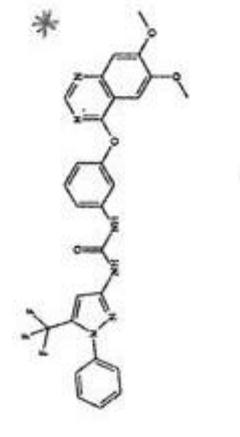
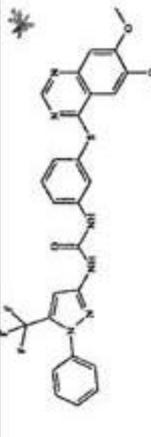
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
<p>Ej 158 1-(3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p>	B	D	A	D	C	C*
<p>Ej 159 1-P-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea</p>	B	D	B	C	C	D*
<p>Ej 160 1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitro]fenil]urea</p>	A	D	A	C	B	C*
<p>Ej 161 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea</p>	A	B	C	D	D	C*
<p>Ej 162 1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea</p>	A	A	A	B	A	C*

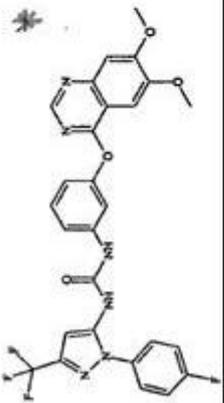
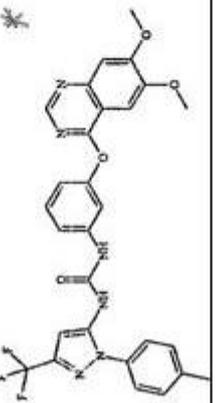
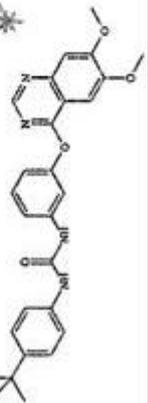
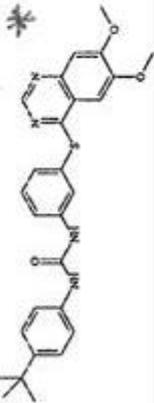
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRF V600E Kd (nM)	RAF 1 Kd nM	S35
D	D	B	C	C*
B	D	A	A	C*
B	C	A	A	C*
C	D	B	D	C*
<p data-bbox="363 1261 395 1361">Nombre</p> <p data-bbox="507 1070 563 1552">Ej 163 1-(3-ciclopentilis oxazo-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> <p data-bbox="707 1126 786 1552">Ej 164 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea</p> <p data-bbox="922 1126 1002 1552">Ej 165 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea</p> <p data-bbox="1145 1104 1225 1552">Ej 166 etil 2-(3-terf-butil-5-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]ureido)-1H-pirazol-1-il]acetato</p>				
				

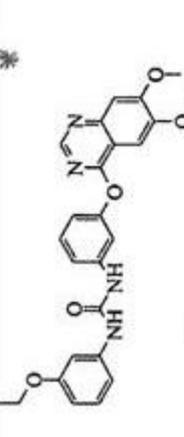
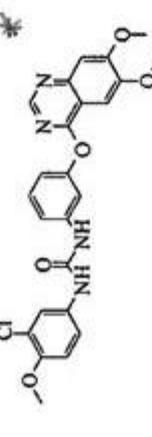
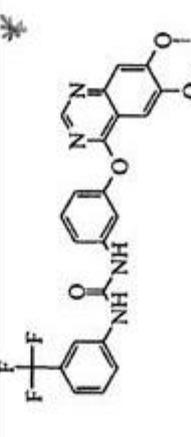
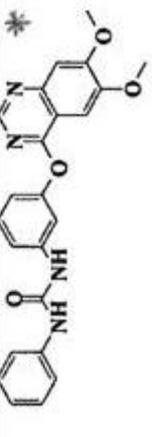
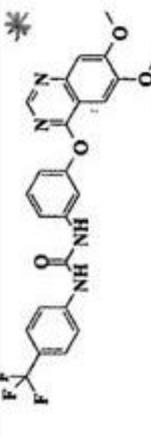
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D*	D	D	D	C	A	Ej 167 fenil 1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-1- <i>H</i> -pirazol-5-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea	
C*	D	D	C	D	A	Ej 168 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[3-(2-etoxipropan-2-il)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]urea	
C*	C	D	B	D	B	Ej 169 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[1-fenil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]urea	
B*	D	D	D	B	B	Ej 170 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[1-fenil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]urea	

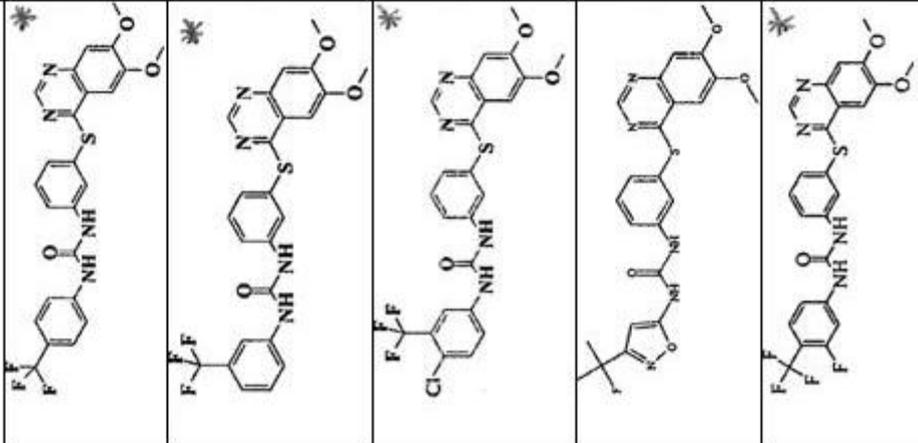
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
B	B	C	D	D	C*
A	A	C	D	D	C*
B	D	A	C	B	C
D	D	B	D	B	C
<p data-bbox="363 1272 395 1361">Nombre</p> <div data-bbox="432 1093 683 1563"> <p data-bbox="512 1093 603 1563">Ej 171 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[1-(4-fluorfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il] urea</p>  </div> <div data-bbox="687 1093 938 1563"> <p data-bbox="746 1093 837 1563">Ej 172 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[1-<i>p</i>-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea</p>  </div> <div data-bbox="943 1093 1118 1563"> <p data-bbox="1002 1093 1093 1563">Ej 173 1-(4-tert-butilfenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p>  </div> <div data-bbox="1123 1093 1307 1563"> <p data-bbox="1185 1093 1276 1563">Ej 174 1-(4-tert-butilfenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p>  </div>					

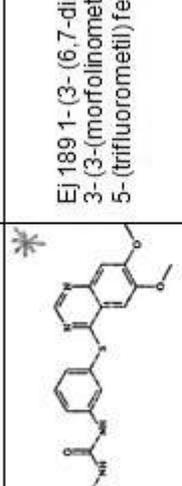
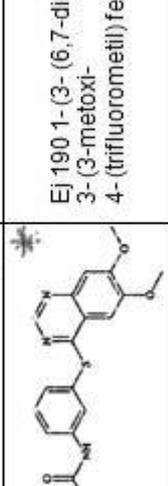
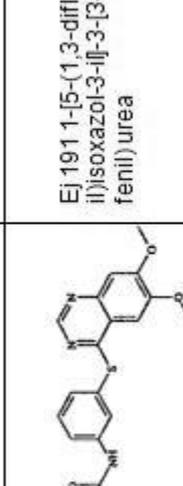
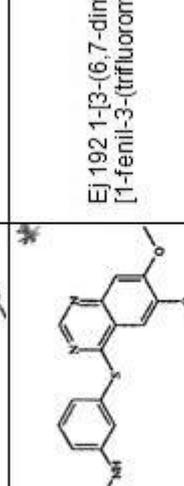
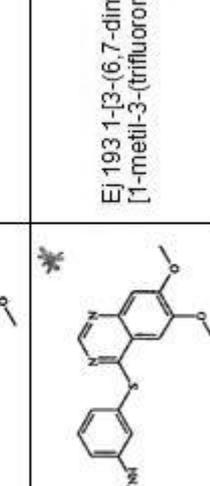
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR AF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
B*	B	C	A	D	D	Ej 179 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-etoxifenil)urea	
B*	A	A	A	D	D	Ej 180 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C*	A	A	A	D	D	Ej 181 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)urea	
B	D	D	D	D	D	Ej 182 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-fenil urea	
C*	A	B	A	D	C	Ej 183 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(4-trifluorometoxi)fenil)urea	

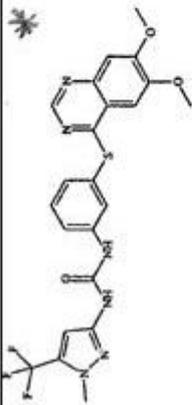
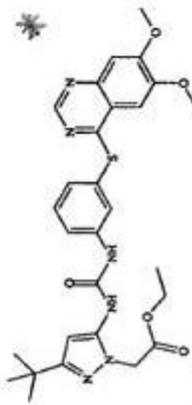
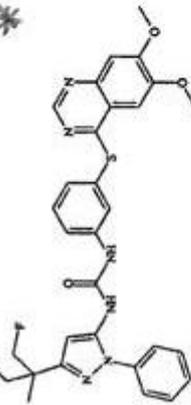
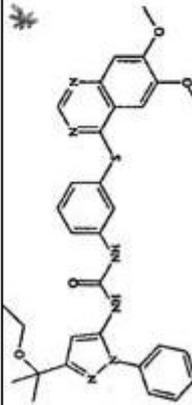
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
B	C	B	C	B	C*
C	D	A	B	A	C*
B	C	B	D	D	B*
A	D	A	B	A	C*
D	D	B	D	C	B*
<p>Nombre</p>					
<p>Ej 184 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(4-trifluorometoxi)fenil)urea</p>					
<p>Ej 185 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-trifluorometoxi)fenil)urea</p>					
<p>Ej 186 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea</p>					
<p>Ej 187 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea</p>					
<p>Ej 188 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil) urea</p>					
					

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
C	C	B	D	C	C*
D	D	C	D	D	B*
A	A	A	B	A	C*
A	B	C	D	D	C*
A	C	A	A	A	D*
<p>Nombre</p>					
<p>Ej 189 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)urea</p> 					
<p>Ej 190 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)urea</p> 					
<p>Ej 191 1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea</p> 					
<p>Ej 192 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]-3-[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea</p> 					
<p>Ej 193 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea</p> 					

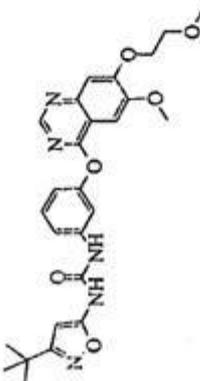
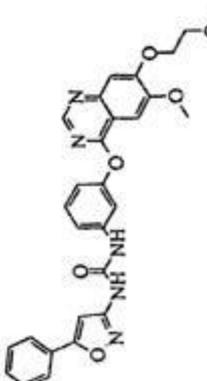
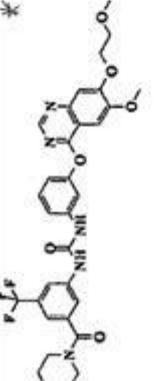
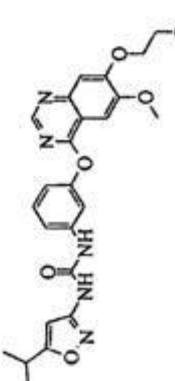
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	RAF 1 Kd nM	S35
B	C	A	A	C*
B	D	D	D	C*
A	D	D	D	D*
B	D	D	D	C*
<p data-bbox="343 1265 375 1355">Nombre</p> <p data-bbox="486 1041 550 1601">Ej 194 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]-3-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-iltio]urea</p>				
<p data-bbox="694 1041 758 1601">Ej 195 etil 2-(3-tert-butil-5-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]ureido)-1H-pirazol-1-il)acetato</p>				
<p data-bbox="917 1041 981 1601">Ej 196 1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea</p>				
<p data-bbox="1141 1041 1204 1601">Ej 197 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]-3-[3-(2-etoxipropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-iltio]urea</p>				
				

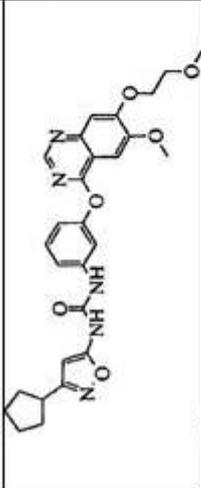
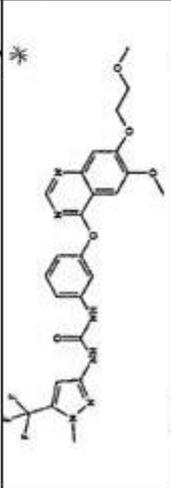
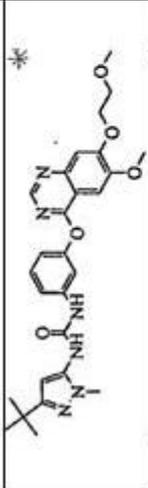
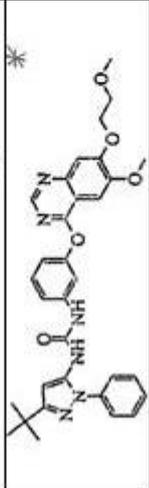
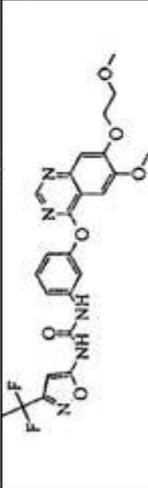
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
B	C	C	D	D	C*
A	D	D	D	D	D*
D	D	C	C	D	C
B	D	A	B	A	C*
<p data-bbox="359 1254 391 1355">Nombre</p>					
<p data-bbox="502 1131 582 1601">Ej 198 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]-3-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol 5-il] urea</p>					
<p data-bbox="742 1064 821 1601">Ej 199 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]-3-[1-p-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea</p> <p data-bbox="965 1131 1045 1601">Ej 200 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]-3-(3-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)fenil) urea</p> <p data-bbox="1189 1108 1268 1601">Ej 201 1-(5-ciclopentilis oxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea</p>					

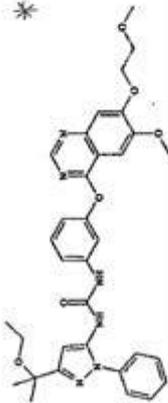
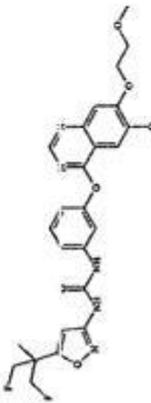
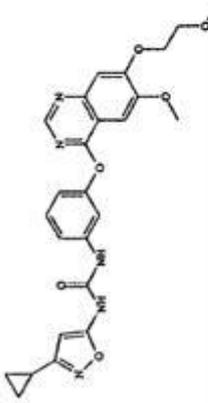
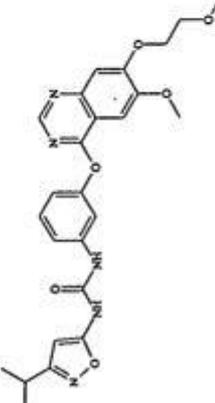
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	B	A	D	A	Ej 202 1-(3-terc-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
B	D	D	D	D	D	Ej 203 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)urea	
C*	D	D	B	D	D	Ej 205 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-morfolina-4-carbonilo)-5-(trifluorometil)fenil)urea	
C*	A	A	A	D	C	Ej 206 1-(5-isopropilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	Ej 207 1-(3-ciclopentilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	D	D	A	C	B	C*
	Ej 208 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il] urea	D	D	A	A	A	C*
	Ej 209 1-(3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	C	D	B	D	D	C*
	Ej 210 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	A	ND	D	D	D	D*
	Ej 211 1-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea	D	D	B	C	B	C*

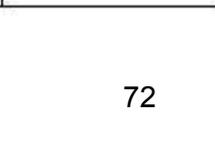
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C*	D	D	B	D	C	Ej 212 1-[3-(2-etoxipropano-2-il)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5- <i>il</i> ]-3-(3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil)urea	
D*	A	B	A	A	A	Ej 213 1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]urea	
C*	A	A	A	D	D	Ej 214 1-(3-ciclopentilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C*	B	B	A	D	C	Ej 215 1-(3-isopropilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
D	D	B	D	D	B*
B	D	A	B	B	C*
B	D	A	B	A	C*
A	B	A	A	A	C*

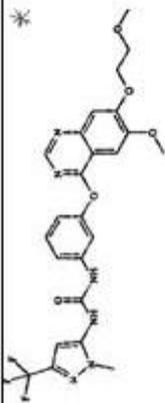
  

Nombre	Ej 216 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-isoxazol-5-il)urea	Ej 217 1-(5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	Ej 218 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	Ej 219 1-(5-ciclopentilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea
				

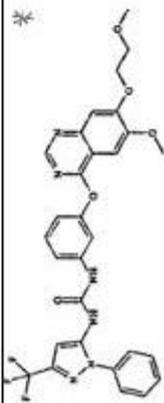
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAE V600E Kd (nM)	BRAE WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
C	D	A	A	A	C*
B	C	B	D	D	C*
D	D	B	C	B	C*
D	D	B	D	C	C*
D	D	D	D	D	A*

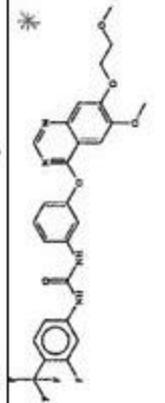
Ej 220 1- (3- [6-metoxi-7-(2- metoxietoxi)  
quinazolin-4-iloxi] fenil)-3-[1-metil-  
3(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea



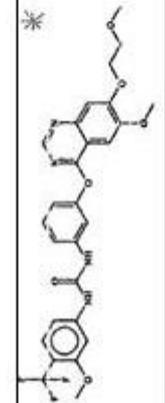
Ej 221 1- (3- [6-metoxi-7-(2- metoxietoxi)  
quinazolin-4-iloxi] fenil)-3-[1-metil-  
3(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea



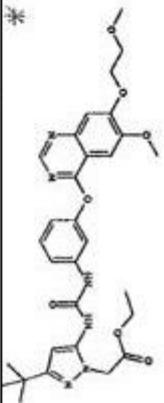
Ej 222 1- (3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-  
3-(3- (6-metoxi-7-(2- metoxietoxi) quinazolin-  
4-iloxi)fenil) urea



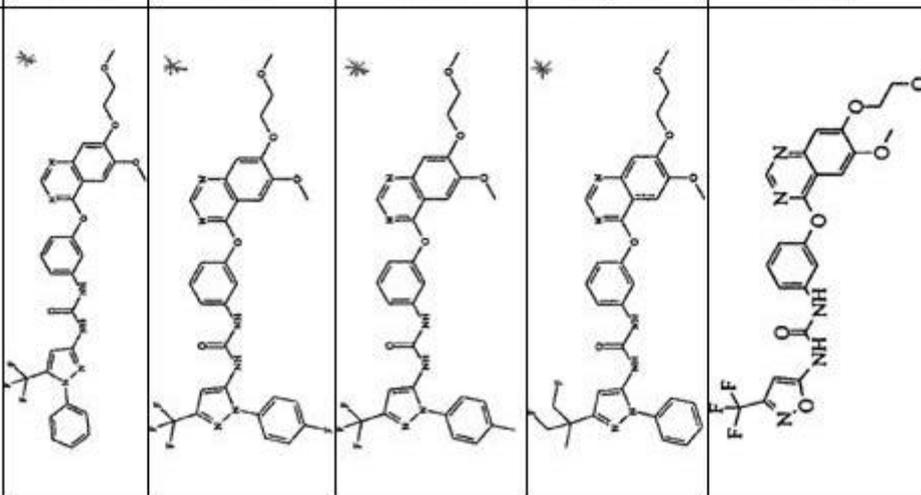
Ej 223 1- (3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-  
3-(3- (6-metoxi-7-(2- metoxietoxi) quinazolin-  
4-iloxi)fenil) urea



Ej 224 etil 2-[3-terc-butil-5-(3-(3-[6-metoxi-  
7-(2-metoxietoxi) quina zolin-4-iloxi] fenil)  
ureido)-1 H-pirazol-1-il] clorhidrato de acetato



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRF V600E Kd (nM)	BRF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
C	D	B	D	D	C*
B	D	C	D	D	C*
B	B	C	D	D	C*
A	D	C	D	D	D*
D	D	A	B	A	C*
Nombre					
<p>Ej 225 1-(3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil)-3-[1-fenil-5(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]urea</p> <p>Ej 226 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]urea</p> <p>Ej 227 1-(3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil)-3-[1-p-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea</p> <p>Ej 228 1-[3-(1,3-difloruro-2-metilopropano-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]urea</p> <p>Ej 229 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)urea</p>					
					

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	B	A	C	B	C*
D	D	C	D	D	B*
B	D	A	A	A	C*
D	D	C	D	D	C*
A	D	A	B	B	C*

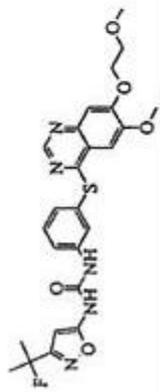
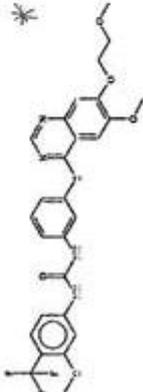
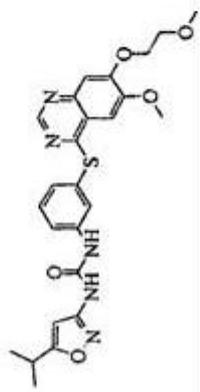
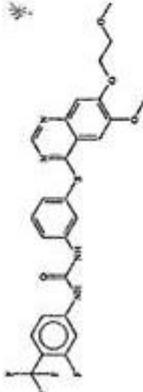
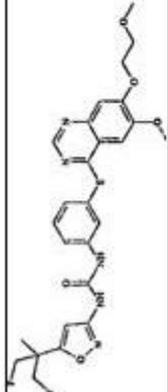
Ej 230 1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil]urea

Ej 231 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

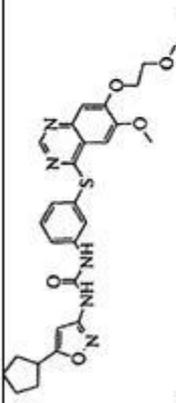
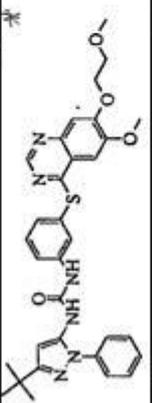
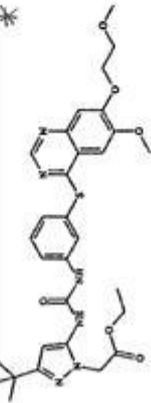
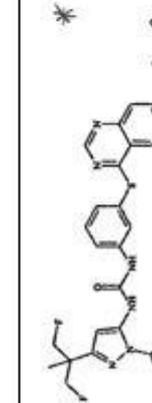
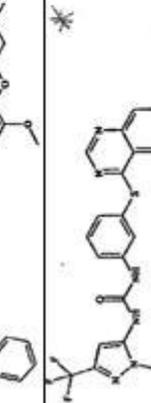
Ej 232 1-(5-isopropilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

Ej 233 1-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

Ej 234 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A315 Viabilidad EC50 (nM)	BRaf V600E Kd (nM)	BRaf WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
 <p>Ej 235 1-(5-ciclopentilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)urea</p>	B	D	A	B	A	C*
 <p>Ej 236 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)urea</p>	A	ND	D	D	D	D*
 <p>Ej 237 etil 2-(3-tert-butil-5-(3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)ureido)-1H-pirazol-1-ilyl)acetato</p>	C	D	C	D	D	C*
 <p>Ej 238 1-(3-(1,3-difloruro-2-metilpropano-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilyl)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)urea</p>	A	D	D	D	D	D*
 <p>Ej 239 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)-3-(1-metil-3(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea</p>	B	D	A	A	A	D*

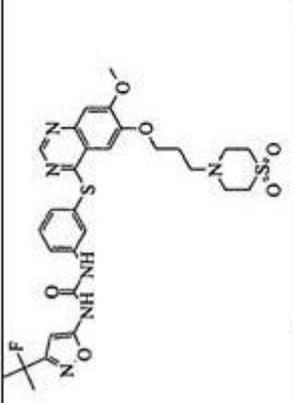
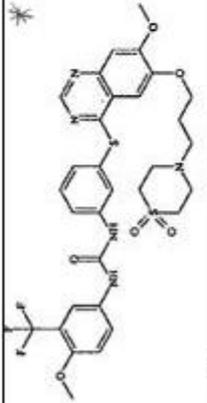
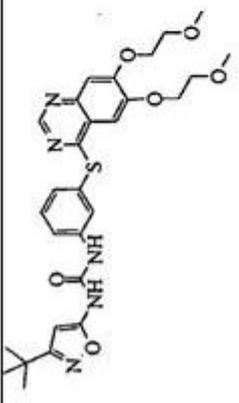
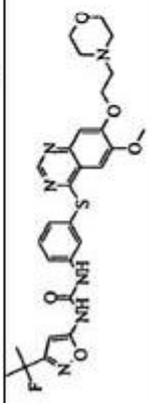
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
B	D	A	A	A	C*
C	D	B	D	D	C*
C	D	D	D	D	C*
B	B	D	D	D	C*
D	D	D	D	D	C*

Nombre	Chemical Structure
Ej 240 1-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}-3-[1-metil-3(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea	
Ej 241 1-{3-(2-etoxipropano-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il}-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil]urea	
Ej 242 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil]urea	
Ej 244 1-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}-3-[1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]urea	

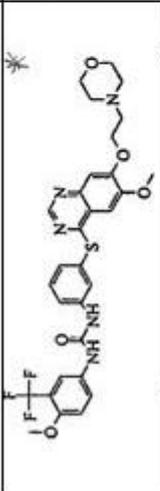
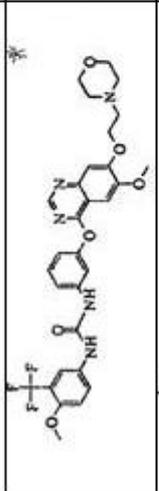
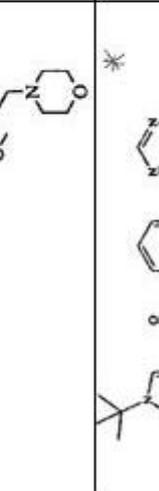
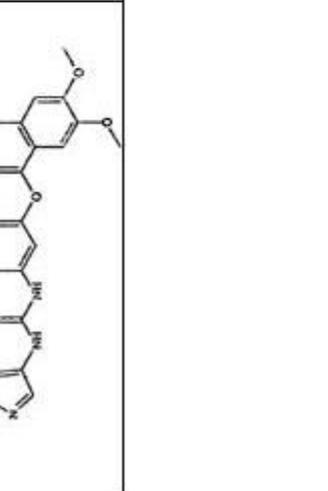
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C*	B	A	A	D	A	Ej 245 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(4,4-dioxo-3-tiomorfolinopropoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)urea	
C*	B	B	A	C	A	Ej 246 1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4,4-dioxotiomorfolino)propoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)urea	
C	B	B	A	D	A	Ej 247 1-(3-(6,7-bis(2-Metoxietoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)-3-(3-(3-terc-butilisoxazol-5-il)urea	
C*	B	B	A	D	B	Ej 248 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-ilitio)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAE V600E Kd (nM)	BRAE WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
C	D	B	C	C	C*
B	D	A	A	A	C*
B	D	A	A	B	C*
D	D	A	B	B	C

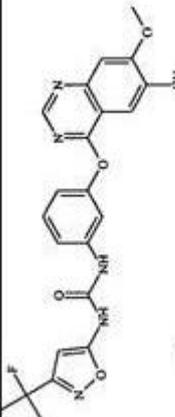
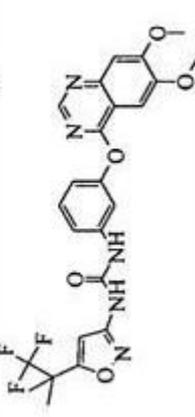
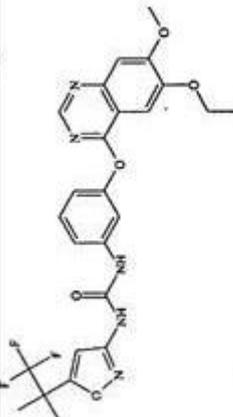
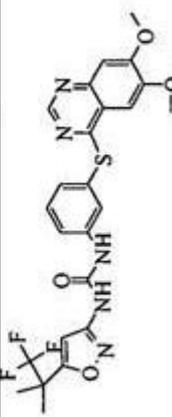
  

Nombre	Ej 249 1-(4-metoxi-3-(trifluoro metil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolino etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea	Ej 250 1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	Ej 251 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea	Ej 252 1-(1-(tert-butil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea
				

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
C	D	D	D	D	C
D	D	A	B	A	C*
D	D	A	B	B	C
A	A	A	A	A	D
B	C	A	A	A	C
Nombre					
<p>Ej 253 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilsulfonil)fenil)urea</p> <p>Ej 254 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-trifluorometil)isoxazol-5-il)urea</p> <p>Ej 255 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea</p> <p>Ej 256 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-(7-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)propoxil]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-fenil)-urea</p> <p>Ej 257 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p>					

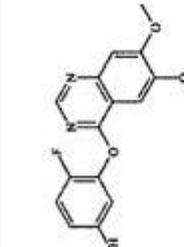
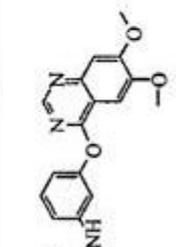
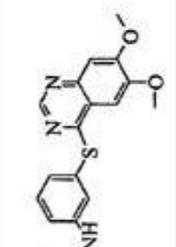
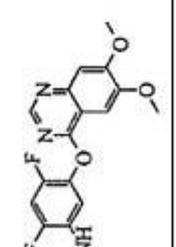
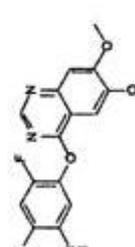
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRF WT Kd nM	BRF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	A	A	A	B	A	Ej 258 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)- 3-(3-(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)urea	
C	A	A	A	A	A	Ej 259 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)-3-(5-(1,1-trifluoro-2- metilopropano-2-il)isoxazol-3-il)urea	
C	A	A	A	A	A	Ej 260 1-(3-(6-detoxi-7-metoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2- metilopropano-2-il)isoxazol-3-il)urea	
ND	A	B	A	D	A	Ej 261 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- ilifio)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2- metilopropano-2-il)isoxazol-3-il)urea	

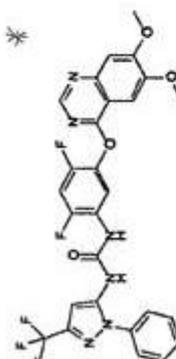
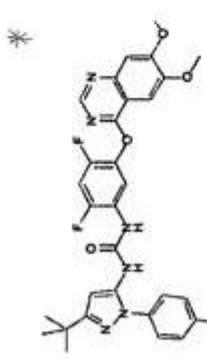
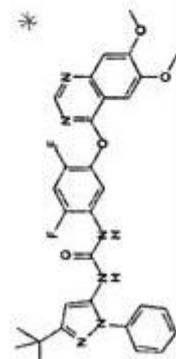
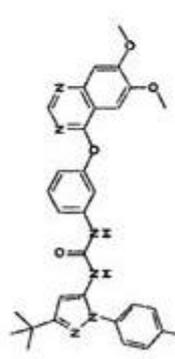
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	A	A	A	D	A	Ej 262 1-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4- ilitio)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropa n-2- il)isoxazol-3-il)urea	
C	A	A	A	C	A	Ej 263 1-(3-(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano- 2-il)isoxazol-3-il)urea	
C	A	A	A	A	A	Ej 264 1-(3-(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano- 2-il)isoxazol-3-il)urea	
C	A	B	A	B	A	Ej 265 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2- fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano- 2-il)isoxazol-3-il)urea	

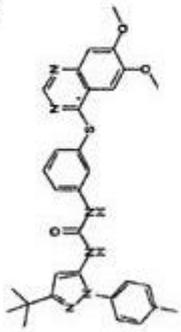
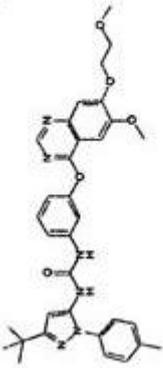
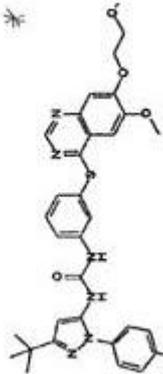
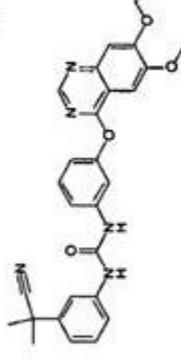
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR AF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375Viabili dad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	A	A	A	ND	A	Ej 266 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-3-il)urea	
c	A	A	A	C	A	Ej 267 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-5-il)urea	
C	A	A	A	C	A	Ej 268 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilio)fenil)-3-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-5-il)urea	
D	A	A	A	A	A	Ej 269 1-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropano-2-il)isoxazol-5-il)urea	
D	A	A	A	A	A	Ej 270 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR, AF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375Viabili- dad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	D	D	B	B	A	Ej 271 1-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il) urea	
D	D	D	C	ND	A	Ej 272 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)urea	
D	D	D	C	ND	A	Ej 273 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)urea	
D	D	D	B	ND	A	Ej 274 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	

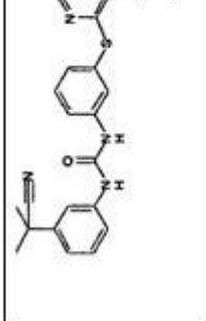
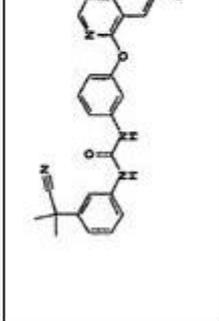
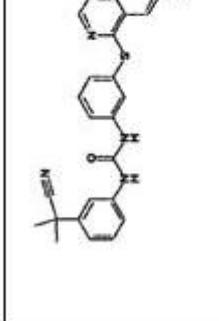
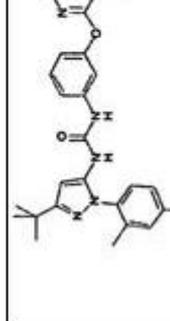
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR AF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375Viabili dad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	D	D	B	ND	A	Ej 275 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	
D	D	D	A	ND	A	Ej 276 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil) urea	
D	D	D	B	ND	A	Ej 277 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil) urea	
C	A	A	A	C	B	Ej 278 1-(3-(2-cianopropano-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	

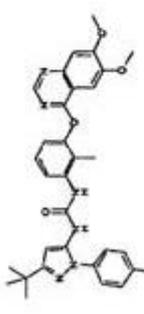
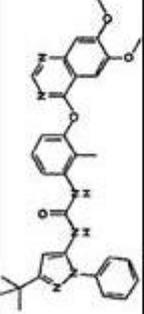
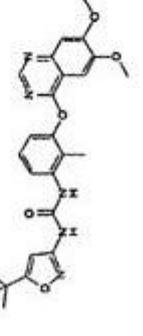
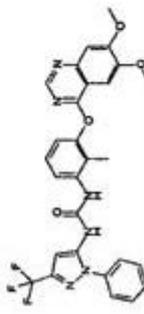
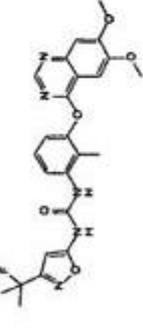
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375Viabilidad EC50 (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
B	D	A	A	C
c	D	A	A	ND
B	D	A	A	ND
A	ND	D	D	C

Nombre	Ej 279 1-(3-(2-cianopropano-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	Ej 280 1-(3-(2-cianopropano-2-il)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazoli n-4-iltio)fenil)urea	Ej 281 1-(3-(2-cianopropano-2-il)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea	Ex 282 1-(3-tert-butil-1-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea
				

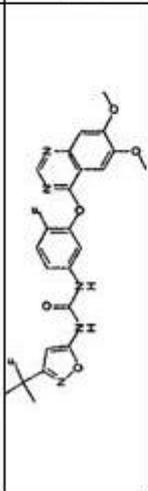
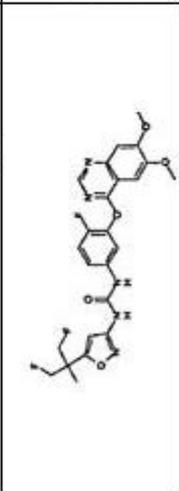
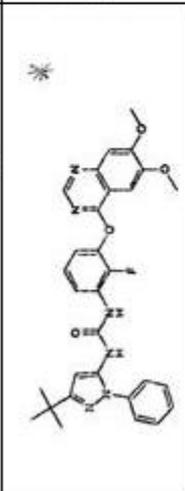
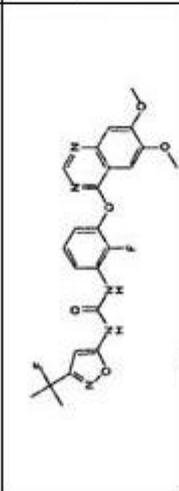
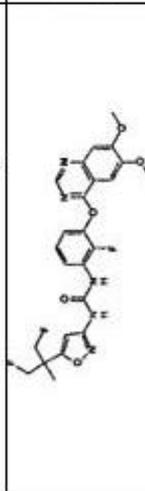
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	ND	B	D	D	C
A	C	A	D	C	C
A	B	A	A	A	C
C	D	A	C	B	B
C	D	A	A	A	C
<p>Ej 288 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea</p> 	<p>Ej 289 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea</p> 	<p>Ej 290 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea</p> 	<p>Ej 291 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea</p> 	<p>Ej 292 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(5-(2-fluoropropano-2-il)isoxazol-3-il)urea</p> 	

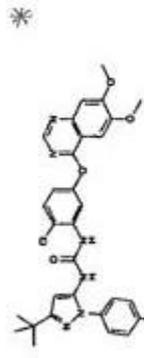
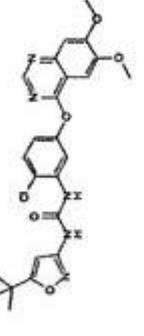
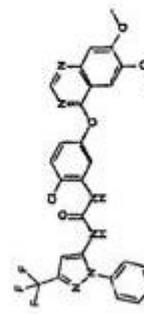
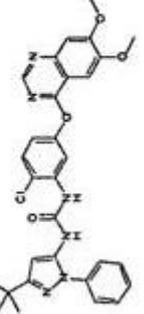
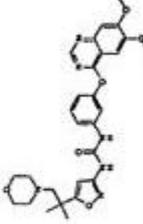
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375V/abildad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	B	A	A	A	C
A	ND	A	A	A	D
C	D	A	D	C	C
D	D	A	A	A	B
B	B	A	A	A	C

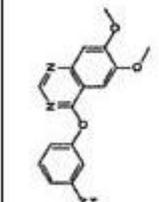
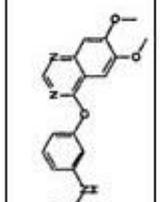
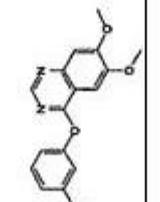
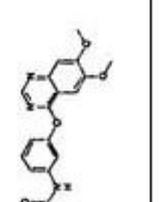
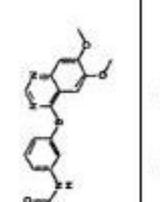
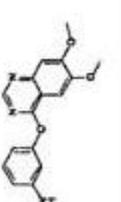
  

Nombre	Chemical Structure
Ej 293 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropano-2-il)isoxazol-5-il)urea	
Ej 294 1-(5-(1,3-difluoro-2-difluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)urea	
Ej 295 1-(3-(tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea	* 
Ej 296 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropano-2-il)isoxazol-5-il)urea	
Ej 297 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea	

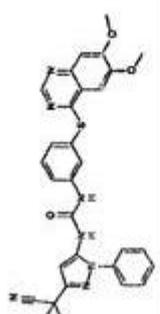
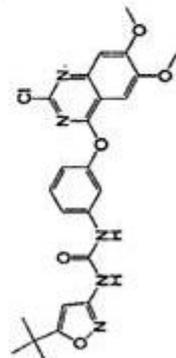
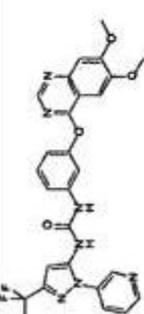
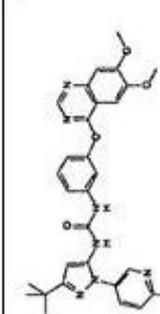
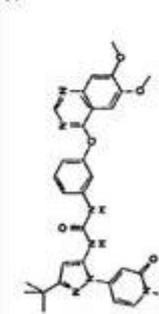
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR AF WT Kd nM	BR AF V600E Kd (nM)	A375Viabili dad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	D	D	D	A	A	Ej 298 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-cloro-5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C	A	B	A	ND	A	Ej 299 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-(3-(2-cloro-5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C	D	D	C	D	B	Ej 300 1-(2-cloro-5-(6,7 dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazo-5-il]urea	
D	D	D	D	B	A	Ej 301 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-cloro-5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
B	D	D	B	D	D	Ej 302 Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)6,7-fluorofenil)-3-(5-(2-metil-1-morfolinopropano-2-il)isoxazol-3-il)urea	

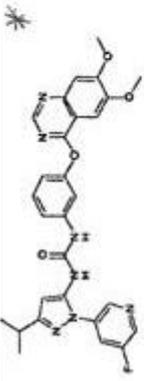
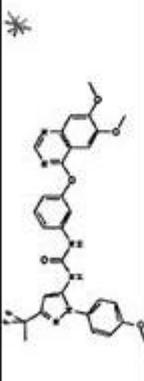
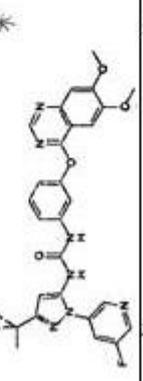
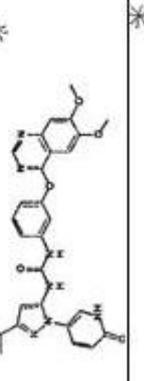
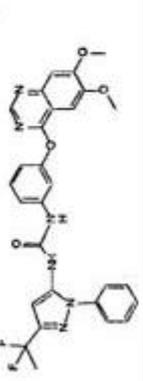
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR AF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375Viabili dad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	B	C	A	A	A	Ex 303 1-(3-tert-butil-1-(4-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	* 
C	D	D	B	A	B	Ej 304 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(perfluoroetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	* 
D	B	C	A	A	A	Ex 305 1-(3-tert-butil-1-(2-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	* 
D	D	D	B	ND	A	Ej 306 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	* 
D	D	D	B	ND	A	Ej 307 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	* 
D	B	B	A	B	A	Ex 308 1-(3-(2-cianopropano-2-il)-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	* 

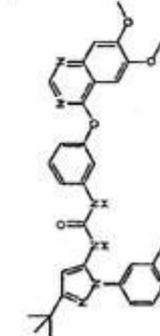
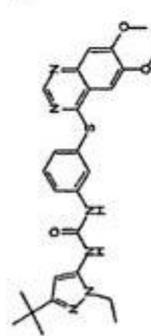
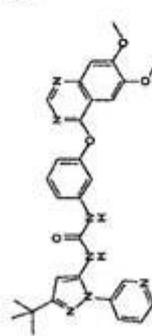
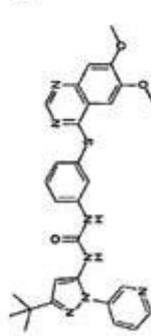
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
<p>Ex 309 1-(3-(2-cianopropano-2-il)-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea</p> 	A	ND	A	C	C	C
<p>Ej 310 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> 	D	D	C	D	C	A
<p>Ex 311 1-(3-(1,1-difluoroetil)-1-(pindin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> 	B	B	A	A	A	C
<p>Ex 312 1-(3-terc-butil-1-(6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> 	A	A	A	C	B	D
<p>Ej 313 Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p> 	B	C	A	B	B	D

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BR AF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375Viabili dad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	B	C	A	A	B	Ej 314 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)urea	
D	C	D	A	A	A	Ej 315 1-(3-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C	A	B	A	B	B	Ej 316 1-(3-(1,1-difluoroetil)-1-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
D	C	D	A	D	D	Ej 317 1-(3-tert-butil-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C	B	B	A	A	A	Ex 318 1-(3-(1,1-difluoroetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	C	A	A	A	Ex 319 Preparación de 1-(3-(1,1-difluoroetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	* 
D	D	D	A	ND	A	Ej 320 1-(3-tert-butil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilo)fenil)urea	* 
C	A	B	A	C	B	Ej 321 1-(3-tert-butil-1-etil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	* 
D	B	B	A	ND	A	Ej 322 1-(3-tert-butil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilo)fenil)urea	* 
D	C	C	A	B	A	Ej 323 1-(3-tert-butil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	* 

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAE V600E Kd (nM)	BRAE WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	A	A	B	B	D
A	A	A	B	B	C
A	ND	A	C	C	D
A	ND	A	C	C	D
A	ND	A	B	B	D
A	ND	B	B	C	D

Ej 324 Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

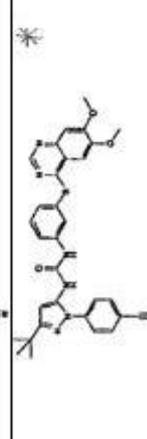
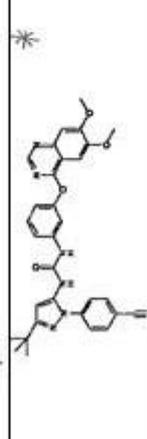
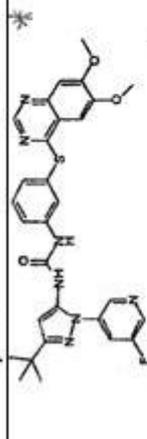
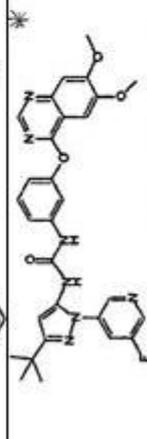
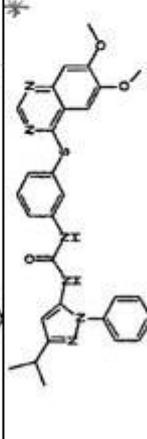
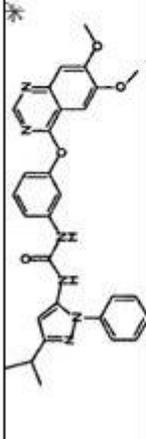
Ej 325 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Ej 326 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

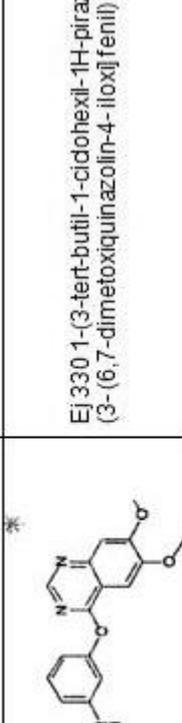
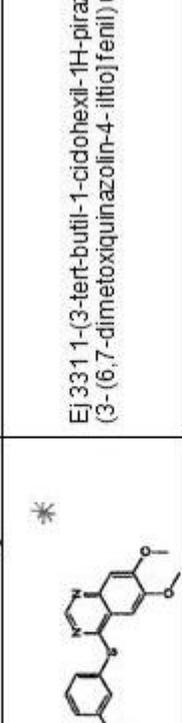
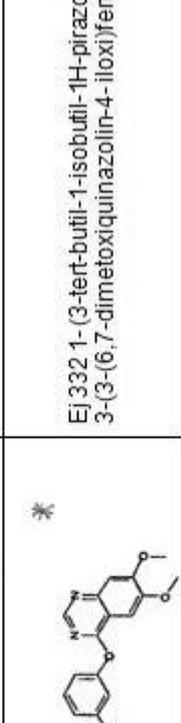
Ej 327 1-(3-tert-butil-1-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

Ej 328 1-(3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

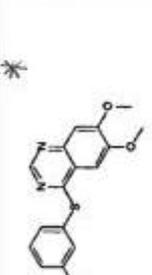
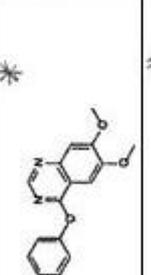
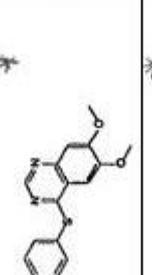
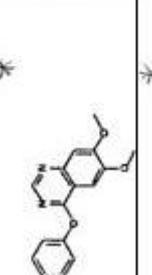
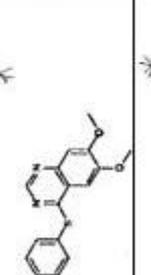
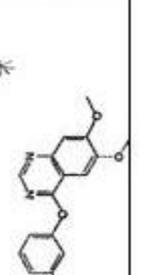
Ej 329 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea



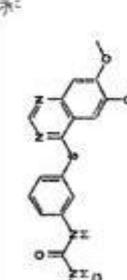
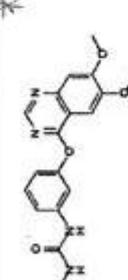
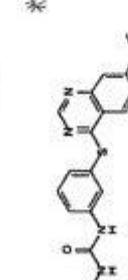
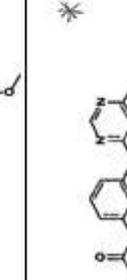
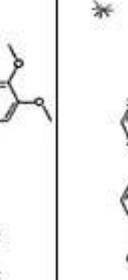
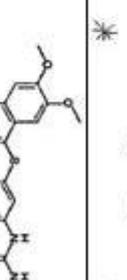
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre
C	D	D	A	D	D	Ej 330 1-(3-tert-butil-1-cidohexil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea 
B	C	C	B	D	A	Ej 331 1-(3-tert-butil-1-cidohexil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea 
C	B	B	A	D	C	Ej 332 1-(3-tert-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea 
C	B	B	A	ND	C	Ej 333 1-(3-tert-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea 
C	B	B	A	c	C	Ej 334 1-(3-tert-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea 

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	B	B	A	D	B	Ej 335 1-(3-tert-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	
D	C	C	A	ND	A	Ej 336 1-(3-tert-butil-1-(piridin-4-il)1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxil)fenil) urea	
D	C	C	A	ND	A	Ej 337 1-(3-tert-butil-1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio)fenil)urea	
C	B	C	A	A	A	Ej 338 1-(3-(6,7 dimetoxiquinazolin-4- iloxil)fenil)-3-(1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H- pirazol-5-il)urea	
C	C	D	B	ND	A	Ej 339 1-(3-(6,7 dimetoxiquinazolin-4- iltio)fenil)-3-(1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H- pirazol-5-il)urea	
D	D	D	B	ND	A	Ej 340 1-(3-tert-butil-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxil)fenil)urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	D	D	B	ND	A	Ej 341 1-(3-tert-butil-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	
D	D	D	B	ND	A	Ej 342 1-(3-tert-butil-1-o-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	
C	D	D	B	ND	A	Ej 343 1-(3-tert-butil-1-o-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	
C	D	D	C	ND	C	Ej 344 1-(3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	
B	D	D	D	D	C	Ej 345 1-(3-tert-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	
D	D	D	A	ND	A	Ej 346 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(1-p-tolil-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)-1H-pirazol-5-il) urea	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	ND	B	D	D	D
A	A	A	D	C	D
A	A	A	D	C	C
B	B	A	A	A	D
A	B	A	C	A	C

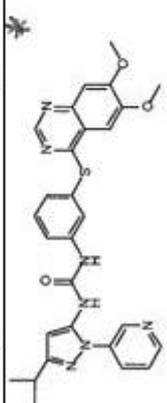
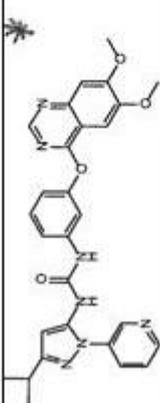
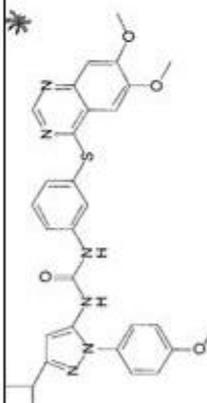
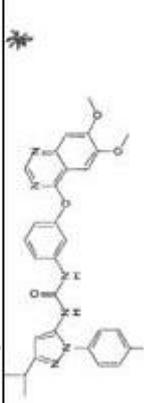
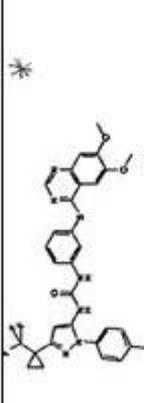
Ej 347 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(1-p-tolil-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil)-1H-pirazol-5-il) urea

Ej 348 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il) urea

Ej 349 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il) urea

Ej 350 1-(3-(6,7 dimetoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea

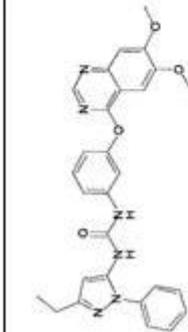
Ej 351 1-(3-(6,7 dimetoxiquinazolin-4- iltio)fenil)-3-(3-isopropil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea



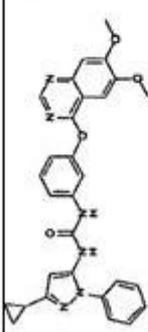
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAE V600E Kd (nM)	BRAE WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
C	B	A	A	A	C
B	B	A	B	A	C
B	B	A	A	A	C
A	A	A	C	C	C
B	A	A	D	C	C

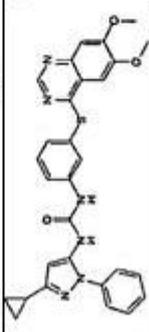
Ej 352 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) urea



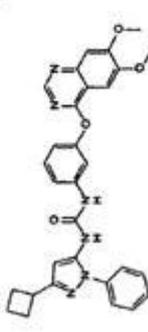
Ej 353 1-(3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea



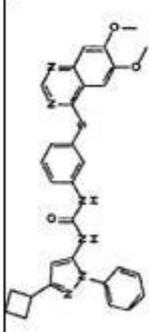
Ej 354 1-(3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea



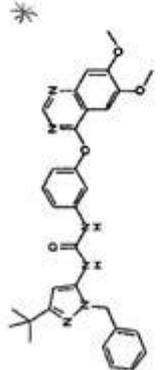
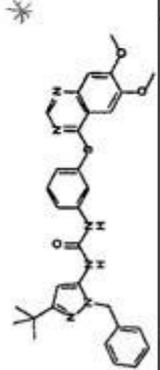
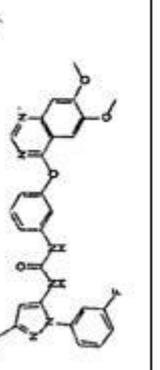
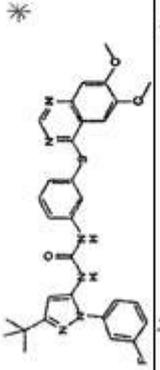
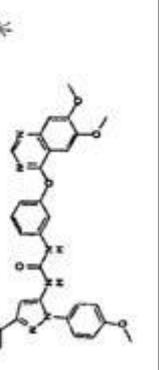
Ej 355 Preparación de 1-(3-ciclobutilo-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea



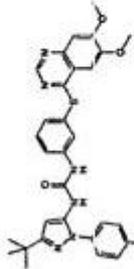
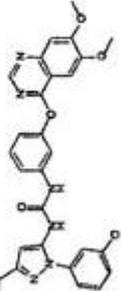
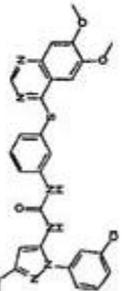
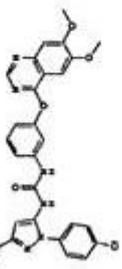
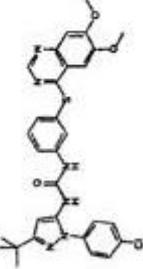
Ej 356 1-(3-ciclobutilo-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	D	C	A	D	B	Ej357 1-(1-benzil-3-tert-butilo-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
C	D	D	A	ND	B	Ej358 1-(1-benzil-3-tert-butilo-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea	
D	D	D	A	ND	A	Ej359 1-(3-tert-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	
D	D	D	B	ND	A	Ej360 1-(3-tert-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea	
C	C	B	A	D	A	Ej361 1-(3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	

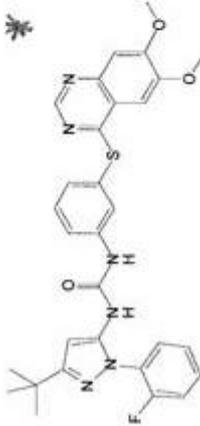
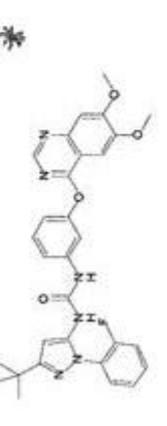
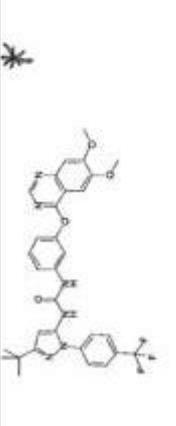
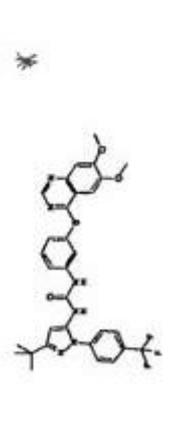
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF-1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
D	D	D	C	ND	A	Ej 362 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea	* 
D	D	B	A	ND	A	Ej 363 1-(3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)urea	* 
D	D	C	A	ND	A	Ej 364 1-(3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio)fenil)urea	* 
D	D	D	B	ND	A	Ej 365 1-(3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)urea	* 
D	D	D	B	ND	A	Ej 366 1-(3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio)fenil)urea	* 

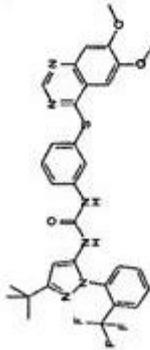
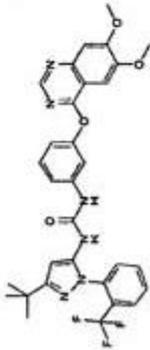
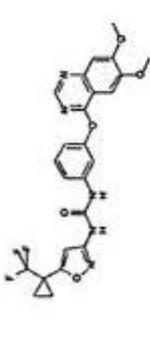
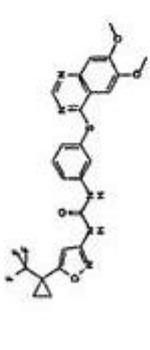
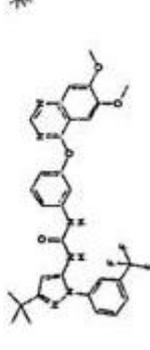
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre
D	A	A	A	B	A	Ej 367 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea
D	D	D	C	ND	A	Ej 368 1-(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea
C	D	C	A	D	A	Ej 369 1-(3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea
D	D	D	A	ND	A	Ej 370 1-(3-tert-butil-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

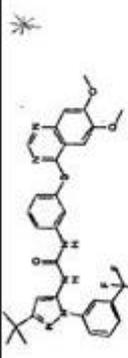
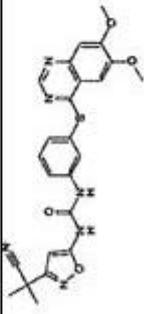
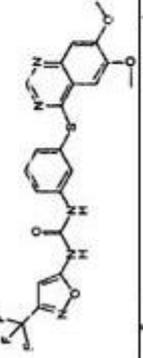
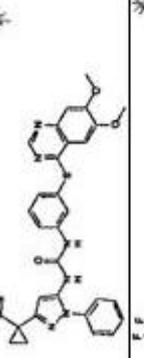
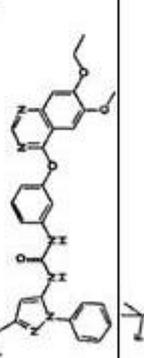
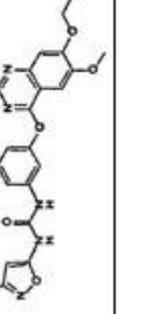
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAE WT Kd nM	BRAE V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre
D	D	D	B	ND	A	<p>Ej 371 1-(3-tert-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea</p> 
D	C	C	A	ND	A	<p>Ej 372 1-(3-tert-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea</p> 
C	D	D	C	ND	A	<p>Ej 373 1-(3-tert-butil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea</p> 
C	D	D	B	ND	A	<p>Ej 374 1-(3-tert-butil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea</p> 

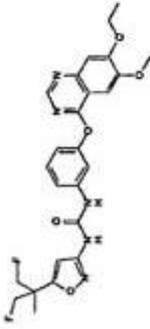
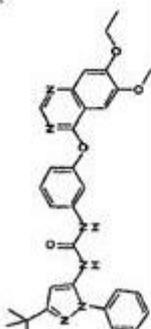
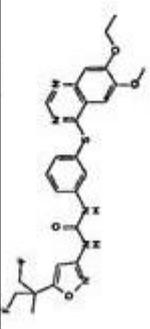
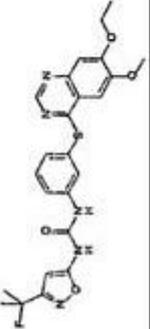
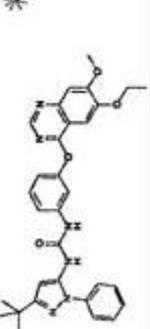
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

S35	RAF 1 Kd nM	BRAF WT Kd nM	BRAF V600E Kd (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	pMEK IC50 (nM)	Nombre	
C	D	D	C	ND	A	Ej 375 1-(3-tert-butil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea,	* 
D	D	D	C	ND	A	Ej 376 1-(3-tert-butil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	* 
C	A	A	A	A	A	Ej 377 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-(trifluorometil) ciclopropil) isoxazol-3-il) urea	
C	A	A	A	A	B	Ej 378 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(5-(1-(trifluorometil) ciclopropil) isoxazol-3-il) urea	
D	D	D	B	ND	A	Ej 379 1-(3-tert-butil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea	* 

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
 <p>Ej 380 1-(3-(tert-butil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea</p>	A	ND	B	D	D	C
 <p>Ej 381 1-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)urea</p>	A	ND	A	A	A	C
 <p>Ej 382 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)urea</p>	D	D	A	A	A	C
 <p>Ej 383 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)-3-(1-fenil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)urea</p>	A	ND	B	D	D	C
 <p>Ej 384 Preparación de 1-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea</p>	C	B	A	C	B	C
 <p>Ej 385 1-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea</p>	B	B	A	A	A	C

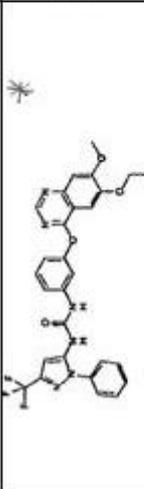
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	A	A	A	A	C
A	ND	A	C	C	D
B	B	A	A	A	C
C	B	A	A	A	C
A	ND	A	B	C	D
<p data-bbox="343 1227 368 1328">Nombre</p>	<p data-bbox="459 1021 544 1547">Ej 386 1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea</p>	<p data-bbox="662 1008 719 1547">Ej 387 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-[3-(7-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea</p>	<p data-bbox="834 1021 919 1547">Ejemplo 388 Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-[3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-il)fenil]urea</p>	<p data-bbox="1011 1008 1096 1547">Ej 389 1-(3-(7-etoxi-metoxiquinazolin-4-il)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea</p>	<p data-bbox="1206 1008 1264 1547">Ej 390 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea</p>
					

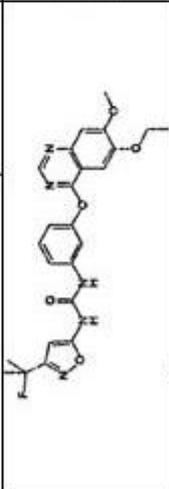
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
A	A	A	B	B	C
A	A	A	A	A	C
A	A	A	A	A	C
A	B	A	A	A	C
A	A	A	A	A	C

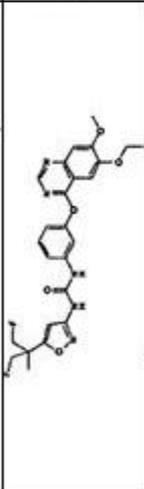
Ej 391 1-(3-(6-etoxi-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea



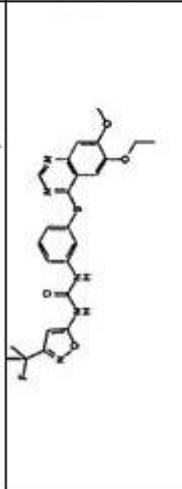
Ej 392 1-(3-(6-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea



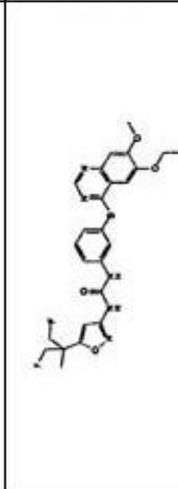
Ej 393 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea



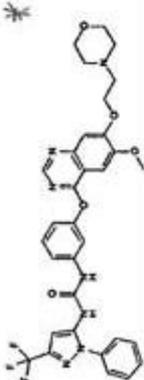
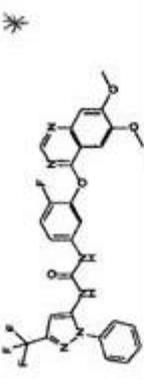
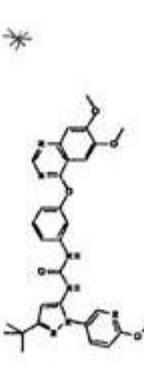
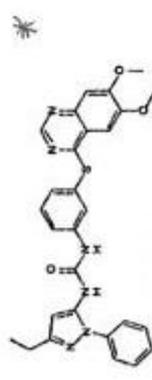
Ej 394 1-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-ilitio)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea



Ej 395 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-[3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-ilitio)fenil]urea



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BRAF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
 <p>Ej396 1-(3-(6-methoxy-7-(2-morpholinoethoxy)quinazolin-4-iloxy)fenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea</p>	<p>Ej396 1-(3-(6-methoxy-7-(2-morpholinoethoxy)quinazolin-4-iloxy)fenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea</p>	C	C	A	C	C	c
 <p>Ej397 1-(3-(6,7-dimetoquinazolin-4-iloxy)-4-fluorofenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea</p>	<p>Ej397 1-(3-(6,7-dimetoquinazolin-4-iloxy)-4-fluorofenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea</p>	A	B	A	D	C	C
 <p>Ej398 1-(3-(tert-butyl-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoquinazolin-4-iloxy)fenil)urea</p>	<p>Ej398 1-(3-(tert-butyl-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoquinazolin-4-iloxy)fenil)urea</p>	A	ND	A	C	C	D
 <p>Ej399 1-(3-(6,7-dimetoquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea</p>	<p>Ej399 1-(3-(6,7-dimetoquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea</p>	B	B	A	A	A	C

\* Compuesto de referencia  
pMEK, IC50 y A375 viabilidad EC50: A ≤250, 250 < B ≤500, 500 < C ≤1000, D > 1000, BRAF V600E Kd, BRAF WT Kd y RAF1 Kd: A ≤250, 250 < B ≤500, 500 < C ≤1000, D > 1000  
S35: A ≤ 0, 10, 0, 10 < B ≤ 0, 20, 0, 20 < C ≤ 0, 40, D > 0, 40 (El asterisco indica una puntuación S35 calculada utilizando un panel de 321 quinasas distintas, sin asterisco indica una puntuación S35 calculada usando un panel de 290 quinasas distintas); y

**[0114]** También se proporcionan en este documento análogos isotópicamente enriquecidos de los compuestos proporcionados en este documento. El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, la deuteración) de los productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("PK"), farmacodinámica ("PD"), y los perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Véase, por ejemplo, Lijinsky et. al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20.: 393 (1982); Lijinsky et. al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold et. al., *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon et. al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et. al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et. al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

**[0115]** El enriquecimiento isotópico de un fármaco se puede utilizar por ejemplo, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la vida media del fármaco original, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de la dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se han formado, y / o (6) disminuir la producción de metabolitos nocivos en tejidos específicos y / o crear un fármaco más eficaz o más seguro para la terapia de combinación, ya sea la terapia de combinación intencional o no.

**[0116]** La sustitución de un átomo por uno de sus isótopos con frecuencia resulta en un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como Efecto cinético de isótopos ("KIE"). Por ejemplo, si se rompe un enlace CH durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (*es decir*, el paso con la energía del estado de transición más alta), la sustitución de un deuterio por el hidrógeno provocará una disminución en la velocidad de reacción y el proceso se ralentizará. Este fenómeno se conoce como Efecto cinético de isótopos del deuterio ("DKIE"). (*Véase, por ejemplo*, Foster et al., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pp. 79-88 (1999)).

**[0117]** El tritio ("T") es un isótopo radiactivo de hidrógeno, utilizado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se produce naturalmente en el medio ambiente en concentraciones muy bajas, y se encuentra con más frecuencia como T<sub>2</sub>O. El tritio se desintegra lentamente (Vida media = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar en la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, sin embargo, debe ser ingerido en grandes cantidades para que represente un riesgo significativo para la salud. En comparación con deuterio, debe consumirse una menor cantidad de tritio para que alcance un nivel peligroso. La sustitución de tritio ("T") por hidrógeno resulta en un enlace todavía más fuerte que el deuterio proporciona efectos isotópicos numéricamente superiores. Del mismo modo, la sustitución de los isótopos por otros elementos, incluyendo, por ejemplo, <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C por carbono, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S o S<sup>36</sup> por azufre, <sup>15</sup>N por nitrógeno y <sup>17</sup>O o <sup>18</sup>O por el oxígeno, proporcionarán efectos isotópicos cinéticos similares.

**[0118]** En otra forma de realización, en la presente memoria se proporcionan métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades humanas y veterinarias, trastornos y afecciones modulados local o sistémicamente o de otra manera mediados a través de la actividad de la quinasa RAF, incluyendo la quinasa BRAF.

### C. FORMULACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

**[0119]** En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de los aquí incluidos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, como ingrediente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipiente, o una mezcla de los mismos.

**[0120]** El compuesto proporcionado en este documento puede administrarse solo, o en combinación con uno o más de otros compuestos proporcionados en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, se pueden formular en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosificación de liberación modificada, incluyendo retardada, extendida-, prolongada-, sostenida, pulsátil-, controlada, acelerada- y rápida-, dirigida-, de liberación programada, y en formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (*véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

**[0121]** En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de dosificación para la administración oral, que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores.

**[0122]** En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas están dentro de una forma de dosificación para administración parenteral, que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, por ejemplo, un

compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores.

5 **[0123]** En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas están dentro de una forma de dosificación para administración tópica, que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores.

10 **[0124]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o de múltiples dosis. Una forma de dosificación unitaria, como se usa aquí, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal, y que se ha empaquetado individualmente de conformidad con las técnicas habituales. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente(s) activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos necesarios. Entre los ejemplos de una forma de dosificación unitaria se incluyen una ampolla, una jeringa, o una tableta empaquetada individualmente o cápsula. Una forma de dosificación unitaria puede administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas unitarias de dosificación-idénticas envasadas en un solo envase para ser administrada en forma de dosificación unitaria segregada. Entre los ejemplos de una forma de dosificación múltiple se incluyen un vial, un frasco de tabletas o cápsulas, o un frasco de pintas o galones. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar de una sola vez, o varias veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento puede variar con la edad, el peso y el estado del paciente que se está tratando, y se puede determinar empíricamente utilizando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de pruebas *in vivo* o *in vitro* o de datos de diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

25 **[0125]** En una forma de realización, la dosis terapéuticamente eficaz es entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2000 mg por día de un compuesto proporcionado en el presente documento. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas deberán proporcionar una dosificación de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg del compuesto. En ciertas realizaciones, las formas unitarias de dosificación farmacéuticas se preparan para proporcionar entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2000 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg del ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de unidad de dosificación. En ciertas formas de realización, las formas unitarias de dosificación farmacéuticas se preparan para proporcionar aproximadamente 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg o 2000 mg del ingrediente activo esencial.

#### Administración oral

40 **[0126]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en forma sólida, semisólida, o en formas de dosificación líquidas para la administración oral. Tal como se utiliza en la presente memoria, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, entre otras, tabletas, composiciones que se deshacen rápido, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, trociscos, grageas, pastillas, sellos, pastillas, goma de mascar medicada, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, asperja, elixires y jarabes. Además de los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo: aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de colorante, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

50 **[0127]** Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a una tableta para asegurar que la tableta restante permanece intacta después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, entre otros: almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, lactan araboga- alerce, tragacanto en polvo, y goma de guar; celulosas, tales como celulosa de etilo, acetato de celulosa, calcio de carboximetilcelulosa, sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Las cargas adecuadas incluyen, entre otras, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento.

65 **[0128]** Los diluyentes adecuados incluyen, entre otros, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa,

inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol y, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden conferir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten su disgregación en la boca al masticar. Dichas tabletas comprimidas se pueden usar en forma de comprimidos masticables.

5 **[0129]** Los disgregantes adecuados incluyen, entre otros: agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y HV Veegum ; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, como crosповi- hecho; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como almidón de glicolato de sodio; polacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, y almidón pregelatinizado; arcillas; alinea; y sus mezclas. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas aquí contenidas varían según el tipo de formulación, y los expertos en la técnica la calculan con facilidad. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento puede contener entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15% o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

10 **[0130]** Los lubricantes adecuados incluyen, entre otros: estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; lycopodium; sílice o geles de sílice, como AEROSIL<sup>®</sup> 200 (WR Gracia Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot Co., de Boston, MA); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden contener entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente el 5% en peso de un lubricante.

25 **[0131]** Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL<sup>®</sup> (Cabot Co., de Boston, MA), y talco libre de amianto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes solubles en agua, colorantes FD&C insolubles y solubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina y lacas colorantes y sus mezclas. Un lago de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua con un óxido hidratado de un metal pesado, lo que resulta en una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una agradable sensación de sabor, tal como la menta y el salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween<sup>®</sup> 20), monooleato de sorbitán de polioxietileno 80 (Tween<sup>®</sup> 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y agentes dispersantes incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

40 **[0132]** Debe entenderse que algunos vehículos y excipientes pueden servir para varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

45 **[0133]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse como tabletas comprimidas, triturados de tabletas, pastillas masticables, pastillas de disolución rápida, múltiples comprimidos o comprimidos de recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, o como comprimidos recubiertos con película. Las tabletas con recubrimiento entérico son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción de los ácidos del estómago pero se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos del ambiente ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, entre otros, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ftalatos ceras, goma laca, goma laca con amoníaco y acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos rodeados por un recubrimiento de azúcar, que pueden ser beneficiosos en el encubrimiento de sabores u olores objetables y en la protección de las tabletas frente a la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos que están cubiertos con una fina capa o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos con película incluyen, entre otros, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000, y ftalato de acetato de celulosa. Los recubrimiento de película imparten las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas realizadas por medio de más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos estratificados comprimidos, y tabletas con recubrimiento por presión o en seco.

50 **[0134]** Las formas de dosificación del comprimido se pueden preparar a partir del ingrediente activo en polvo, en forma cristalina, o granular, solo o en combinación con uno o más de los vehículos o excipientes descritos en este documento, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y / o

colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

5 [0135] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en forma de  
 10 cápsulas blandas o duras, que pueden hacerse a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La  
 cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de relleno seco (DFC), se compone de dos tramos, uno  
 deslizante sobre el otro, de modo que encierran completamente el ingrediente activo. La cápsula blanda elástica  
 (SEC) es una cubierta suave, globular, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de  
 15 glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir  
 el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos descritos en el presente documento,  
 incluyendo metil- y propil-parabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas  
 proporcionados en este documento se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y  
 semisólidas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos. Las  
 20 cápsulas que contienen tales soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes USA Números  
 4,328,245, 4,409,239 y 4,410,545. Las cápsulas también se pueden recubrir usando los métodos conocidos por los  
 expertos en la técnica con el fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

[0136] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en formas de  
 20 dosificación líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una  
 emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de  
 otro líquido, que puede ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido  
 farmacéuticamente aceptable no acuoso o disolvente, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones  
 pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y conservante. Las soluciones alcohólicas  
 25 acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di (alquilo inferior) acetal de un aldehído  
 de alquilo inferior, por ejemplo, acetal dietílico acetaldehído; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más  
 grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones claras, endulzadas e hidroalcohólicas.  
 Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener  
 un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede  
 30 diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente *aceptable, por ejemplo* agua, para  
 medirse convenientemente para la administración.

[0137] Otras formas líquidas de dosificación semisólidas y útiles incluyen, entre otras, las que contienen el  
 ingrediente activo(s) proporcionado en este documento, y un mono- o poli-alquileno glicol dialquilado, incluyendo,  
 35 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietileno glicol-350-dimetil éter, polietileno glicol-550-dimetil éter,  
 polietileno Gly col-750-dimetil éter, en donde 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del  
 glicol de polietileno. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como  
 hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona,  
 hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito,  
 40 metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

[0138] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para la administración oral también se  
 pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación  
 micelares se pueden preparar como se describe en las patentes USA N° 6.350,458.

45 [0139] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse como no  
 efervescentes o efervescentes, gránulos y polvos, que deben reconstituirse en una forma de dosificación líquida. Los  
 vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden  
 incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables  
 50 utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de  
 carbono.

[0140] Los agentes colorantes y aromatizantes se pueden utilizar en todas las formas de dosificación anteriores.

55 [0141] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de  
 dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada,  
 dirigida y en formas de liberación programada.

[0142] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden estar coformuladas con otros  
 60 ingredientes activos que no perjudiquen la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la  
 acción deseada.

#### Administración Parenteral

65 [0143] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar parenteralmente  
 mediante inyección, infusión o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral,

como se utiliza en la presente memoria, incluye administración intravenosa, terial intraar-, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

5 **[0144]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquidos antes de la inyección. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (*véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

10 **[0145]** Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, como vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste de pH y gases inertes.

20 **[0146]** Los vehículos acuosos adecuados incluyen, entre otros, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección Ringer lactatos. Los vehículos no acuosos incluyen, entre otros, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, de palma y semilla. Los vehículos miscibles en agua incluyen, por ejemplo, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N-metil-2-pirrolidona*, *N*, dimetilacetamida *N*-, y sulfóxido de dimetilo.

30 **[0147]** Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, metil y propil hidroxibenzoatos, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de benzetonio), metil y propilparabenos, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos descritos en el presente documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, entre otros, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y agentes dispersantes adecuados son los descritos en el presente documento, incluyendo carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Como agentes emulsionantes adecuados se incluyen los descritos en el presente documento, incluyendo monolaurato de polioxietileno sorbitán, monooleato de sorbitán polioxietileno 80, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, entre otros, EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, entre otros, las ciclodextrinas, incluyendo  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina sulfobutiléter- y sulfobutiléter 7- $\beta$ -ciclo-dextrina (CAPTISOL<sup>®</sup>, CyDex, Lenexa, KS).

45 **[0148]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación única o múltiple. Las formulaciones de dosificación individuales se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple fdeben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se utiliza en la técnica.

50 **[0149]** En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para el uso. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para reconstituirse con un vehículo antes de su uso. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para el uso. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles para ser reconstituídos con un vehículo antes de su uso. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para el uso.

60 **[0150]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y en formas de liberación programada.

65 **[0151]** Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una suspensión, sólida, semi sólida o líquida tixotrópica, para su administración como depósito implantado. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por

una membrana polimérica exterior que es insoluble en los fluidos corporales, pero que permite que se difunda a través el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas.

5 **[0152]** Las matrices interiores adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona carnada, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico transversal vinculado, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

10 **[0153]** Entre las membranas poliméricas exteriores adecuadas se incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno / propileno, copolímeros de etileno / acrilato de etilo, copolímeros de etileno / acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, cauchos de epíclorhidrina de goma de butilo, copolímero de etileno / alcohol de vinilo, etileno / acetato de vinilo / terpolímero de alcohol de vinilo, y copolímero de etileno / viniloxietanol.

### Administración tópica

20 **[0154]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse por vía tópica a la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, tal y como se utiliza en la presente memoria, incluye administración (intra) dérmica, conjuntival, intracorneales, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

25 **[0155]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración tópica para un efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos de espolvoreo, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención también pueden comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y sus mezclas.

35 **[0156]** Los vehículos y excipientes adecuados para su uso en las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables proporcionadas en este documento incluyen, entre otros, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

40 **[0157]** Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica mediante electroporación, iontoforesis, forésis fonológica, sonoforensis, o microaguja o inyección sin aguja, tales como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), and BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

45 **[0158]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en las formas de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüento adecuados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburos, incluyendo manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinated, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxistearina, y lanolina anhidra; vehículos-extraíbles en agua, tales como ungüento hidrófilo; vehículos de ungüentos solubles en agua, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos de emulsión, ya sean emulsiones de agua-en-aceite (W / O) o de aceite-en-agua (O / W),, incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra). Estos vehículos son emolientes pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

55 **[0159]** Las bases de crema adecuadas pueden ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Los vehículos crema pueden ser lavable con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina fase "interna", que, por lo general, está compuesta de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un surfactante aniónico, catiónico, no iónico o anfótero.

60 **[0160]** Los geles son sistemas semisólidos, de tipo suspensión. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de forma sustancialmente uniforme en todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolyalkilenes, CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y etileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como celulosa hidroxipropil, celulosa hidroxietil,

metilcelulosahidroxipropil, ftalato de metilcelulosa hidroxipropil y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes tales como alcohol o glicerina dispersante, o el agente de gelificación puede dispersarse por trituración, mezcla mecánica, y / o agitación.

5 [0161] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse por vía rectal, uretral, vaginal, o perivaginalmente en las formas de supositorios, pesarios, bougies, emplastos o cataplasma, pastas, polvos, apósitos, cremas, sinapismos, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aerosoles o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar utilizando procesos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

10 [0162] Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en los orificios del cuerpo, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se funden o ablandan a temperatura corporal para liberar el ingrediente(s) activo(s) dentro de los orificios. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de rigidización, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura del cuerpo, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento; y antioxidantes como los aquí descritos, incluyendo bisulfito de sodio y metabisulfito. Los vehículos adecuados incluyen, entre otros, manteca de cacao (aceite de Theobroma), glicerina-gelatina, carbocera (glicol de polioxietileno), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol de polivinilo, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico o gelatina glicerínada. Se pueden utilizar combinaciones de los diferentes vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar mediante el método de comprimido o de moldeado. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a 3 g.

25 [0163] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse oftálmicamente en las formas de soluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, soluciones de formadores de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

30 [0164] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación en el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o solución para su entrega usando un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina, ornebulizador, orin solo en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también pueden se pueden proporcionar como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosano o ciclodextrina.

35 [0165] Las soluciones o suspensiones para utilizar en un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo proporcionado en este documento, un propelente como disolvente; y / o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

40 [0166] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden ser micronizadas a un tamaño adecuado para poder ser entregadas por inhalación, por ejemplo a aproximadamente 50 micrómetros o menos, o a 45 10 micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar usando un procedimiento de trituración conocido por los expertos en la técnica, tal como la molienda de chorro en espiral, molienda por chorro de fluido cama, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

50 [0167] Las cápsulas, ampollas y cartuchos para utilizar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento; una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, tal como *L-leucina*, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas 55 proporcionadas en este documento para la administración inhalada/intranasal pueden incluir además un aromatizante adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sodio de sacarina.

60 [0168] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para la administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o de liberación modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

#### Liberación modificada

65 [0169] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación modificada. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la que la tasa o el lugar de liberación del ingrediente(s) activo(s) es

diferente a la de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma ruta. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, acelerada y rápida, dirigida, programada, y en formas de dosificación de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar utilizando una variedad de dispositivos de liberación modificada y de métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, entre otros, dispositivos de liberación controlada de la matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada multiparticulados, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La tasa de liberación del/los ingrediente(s) activo(s) también se puede modificar mediante la variación de los tamaños de partícula y polimorfismo del/los ingrediente(s) activo(s).

[0170] Ejemplos de liberación modificada incluyen, por ejemplo, los descritos en las patentes USA. Números: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

### 1. Dispositivos de liberación controlados por matriz

[0171] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada pueden ser fabricadas usando un dispositivo de liberación controlada por matriz conocido por los expertos en la técnica (véase, Takada et al en "Enciclopedia of Controlled Drug Delivery", Vol. 2, Mاتيowitz Ed., Wiley, 1999).

[0172] En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo de matriz erosionable, como polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos, y polímeros de origen natural y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

[0173] Los materiales útiles en la formación de una matriz erosionable incluyen, por ejemplo, quitina, quitosano, dextrano y pululano; agar, goma árabe, goma de karaya, goma de algarroba, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano, y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfatidas, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como etil celulosa (EC), celulosa metiletil (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), celulosa butirato (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, hidroxipropil metil celulosa acetato trimelitato (HPMCAT), y etilcelulosa etilhidroxi (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol de polivinilo; acetato de polivinilo; glicerofato y ésteres de ácido; poliacrilamida; ácido acrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT<sup>®</sup>, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli (2-hidroxietilo); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico; poli-D - (-) - ácido 3-hidroxi-butírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como liomopolymers y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, y (trimetilaminoetil) de cloruro de metacrilato.

[0174] En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente o ingredientes activos se disuelve(n) o dispersa(n) en una matriz inerte y se libera(n) principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para utilizar como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, entre otros, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de metilacrilato de metilo metacrilato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno / propileno, copolímeros de etileno / acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de polietileno tereftalato, cauchos de epiclorhidrina caucho de butilo, copolímero de etileno / alcohol vinílico, etileno / acetato de vinilo / alcohol vinílico terpolímero, y copolímero de etileno / viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, polietileno tereftalato plastificado, caucho natural, cauchos de sílica, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de sílica, y polímeros hidrófilos, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

[0175] En un sistema de liberación controlada por matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o el ingrediente(s) activo(s), la relación de el ingrediente activo(s) versus el polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

[0176] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar por medio de los métodos conocidos por los expertos en la técnica,

incluyendo compresión directa, granulación en seco o húmeda seguida de compresión, o granulación por fusión seguida de compresión.

## 2. Dispositivos de liberación controlada por ósmosis

**[0177]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo de liberación osmótica controlada, incluyendo un sistema de una sola cámara, un sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT), y extrusión de núcleo del sistema (ECS). Por lo general,, tales dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo, que contiene el/los ingrediente(s) activo(s); y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de entrega, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la afluencia de agua al núcleo desde un medio ambiente acuoso de uso con el fin de causar la liberación del fármaco por extrusión a través del puerto(s) de entrega.

**[0178]** Además del ingrediente o ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua desde el entorno de uso en el núcleo del dispositivo. Una clase de polímeros osmóticos hidrófilos hinchables en agua, también conocidos como "osmopolímeros" y "hidrogeles", incluyen, entre otros, polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropileno glicol (PPG), poli (metacrilato de 2-hidroxietilo), poli ácido acrílico, (poli) ácido metacrílico, (polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulado, alcohol polivinilo (PVA), copolímeros de PVA / PVP, copolímeros PVA / PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), celulosa hidroxipropil (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilo, celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofilo, gelatina, goma de xantano, y almidón glicolato sódico.

**[0179]** La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar a un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, entre otros, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sodio sulfato; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y las mezclas de los mismos.

**[0180]** Se pueden utilizar agentes osmóticos de diferentes tasas de disolución para influir en la rapidez en la que se entrega inicialmente el/los ingrediente(s) activo(s) a partir de la forma de dosificación. Por ejemplo, se pueden utilizar azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar una entrega más rápida durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente de la cantidad restante para mantener el nivel deseado del efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. En este caso, el ingrediente o ingredientes activos se liberan a una velocidad adecuada para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

**[0181]** El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos, como se describe en la presente memoria, para mejorar el rendimiento de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o procesamiento.

**[0182]** Los materiales útiles en la formación de la membrana semipermeable incluyen varios grados de derivados acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres, y celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pHs fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de ser prestados por alteración química, tales como la reticulación insoluble en agua. Ejemplos de polímeros adecuados útiles en la formación del recubrimiento, son, por ejemplo, el acetato de plastificado, no plastificado y reforzado de celulosa (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), carbamato de etilo CA, CAP, CA metil carbamato, CA succinato, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), CA dimetilaminoacetato-, CA carbonato de etilo, cloroacetato de CA, CA oxalato de etilo, metil sulfonato de CA, CA sulfonato de butilo, CA-p tolueno sulfonato, agar acetato, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, acetaldehído acetato de dimetilo, triacetato de goma de algarroba, etilvinilacetato hidroxilado, copolímeros CE, PEG, PPG, PEG / PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli (acrílico) ácidos y ésteres de ácidos de poli (metacrilato) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres de polivinilo y éteres, ceras naturales y ceras sintéticas.

**[0183]** Lamembrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en la que los poros están sustancialmente llenos de un gas y no se humedecen por el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente USA. N° 5.798.119. Dicha membrana hidrofóbica, pero permeable al vapor de agua, se compone típicamente de polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno,

politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres de polivinilo y éteres, ceras naturales y ceras sintéticas.

5 [0184] El puerto o puertos de entrega en la membrana semipermeable pueden estar formados con post-revestimiento por medio de perforación mecánica o láser. El puerto o puertos de entrega también se pueden formar in situ por la erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una porción más delgada de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de entrega se pueden formar durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de revestimientos con membranas asimétricas del tipo descrito en la patente USA. Números 5.612,059 Y 5.698.220.

10 [0185] La cantidad total de ingrediente(s) activo(s) liberado(s) y la tasa de liberación puede modularse sustancialmente mediante el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número, tamaño y posición de los puertos de entrega.

15 [0186] Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales como se describe en el presente documento para promover el rendimiento o la transformación de la formulación.

20 [0187] Formas osmóticas de dosificación controladas por ósmosis se pueden preparar utilizando los métodos y técnicas tradicionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).

25 [0188] En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se formulan como forma de dosificación de liberación controlada por AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente(s) activo(s) y otros excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores. Véase, Patente U.S.A. N° 5,612,059 y WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada por AMT se pueden preparar siguiendo los métodos convencionales y las técnicas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo, y un método de recubrimiento por inmersión.

30 [0189] En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se formulan como forma de dosificación de liberación controlada por ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente(s) activo(s), una celulosa hidroxietilo, y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

### 3. Dispositivos de liberación controlada multiparticulada

40 [0190] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar como un dispositivo de liberación controlada de múltiples partículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos, o pellets, que varían entre aproximadamente 10 m m a aproximadamente 3 mm, de 50 m m a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 m m a aproximadamente 1 mm de diámetro. Tales multiparticulados pueden realizarse utilizando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo granulación en húmedo y en seco, extrusión / esferonización, compactación con rodillo, congelación por fusión, y por núcleos de semillas de recubrimiento por pulverización. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; and *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

45 [0191] Otros excipientes o vehículos descritos en el presente documento pueden mezclarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y la formación de los multiparticulados. Las partículas resultantes pueden constituir por sí solas el dispositivo multiparticulado o pueden estar recubiertas por diferentes materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, hinchables en agua, y solubles en agua. Los multiparticulados se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

### 55 4. Entrega dirigida

60 [0192] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento también pueden formularse para ser dirigidas a un tejido particular, receptor, u otra área del cuerpo del sujeto a tratar, incluyendo liposomas, eritrocito liberado, y sistemas de entrega basados en anticuerpos. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, las patentes estadounidenses Números 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542 y 5.709.874.

### 65 D. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS

**[0193]** Existen disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar para ensayar los compuestos para identificar aquellos que poseen actividades biológicas que modulan la actividad de las quinasas BRAF, incluyendo el tipo salvaje y las quinasas BRAF mutantes.

5 **[0194]** Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de incorporación de radiactividad, así como una variedad de ensayos basados en células.

10 **[0195]** Las metodologías de ensayo de ejemplo basadas en células incluyen la medición de la inhibición de la fosforilación MEK en la línea de célula de melanoma humano A375, la inhibición de la proliferación celular en la línea celular del melanoma A375 humano.

15 **[0196]** Las células útiles en los ensayos incluyen células de tipo salvaje o con formas mutadas. Las células adecuadas incluyen las derivadas de cultivos celulares de muestras de pacientes, así como las células derivadas utilizando técnicas de biología molecular de rutina, por ejemplo, transducción retroviral, transfección, mutagénesis, etc.

## E. MÉTODOS DE USO DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

20 **[0197]** También se proporcionan en la presente memoria los métodos de uso de los compuestos descritos y las composiciones, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o hidratos de los mismos, para el tratamiento, prevención, o mejora de una enfermedad o trastorno que está mediada o afectada de otro modo por medio de la quinasa RAF, incluyendo la actividad de la quinasa BRAF o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están mediados o afectados de otro modo a través de la quinasa RAF, incluyendo la actividad de la quinasa BRAF. La quinasa BRAF puede ser de tipo salvaje y / o una forma mutante de la quinasa BRAF. En una forma de realización, se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento de enfermedades o trastornos que incluyen, sin limitación: cánceres, incluyendo el melanoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer colorrectal, de ovario, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, el adenocarcinoma de Barret, glioma (incluyendo ependimoma), cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón no de células pequeñas), cáncer de cabeza y cuello, leucemia infoblástica aguda y linfoma de no -Hodgkin; y enfermedades inflamatorias o trastornos relacionados con la disfunción inmune, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, la tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo la enfermedad ulcerosa y colitis de Crohn (UC), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

35 **[0198]** En una forma de realización, se incluyen en la presente memoria los métodos para el tratamiento de cánceres, incluyendo transmisión hemática y tumores sólidos.

## 40 F. TERAPIA COMBINADA

45 **[0199]** Además, como entenderán los expertos en la técnica, los compuestos aquí incluidos, incluyendo las composiciones y formulaciones que contienen estos compuestos farmacéuticos, se pueden utilizar en una amplia variedad de terapias combinadas para el tratamiento de las afecciones y enfermedades descritas anteriormente. Por lo tanto, también se contempla en el presente documento el uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en este documento en combinación con otros agentes farmacéuticos activos para el tratamiento de las enfermedades / afecciones descritas en la presente memoria.

50 **[0200]** En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen, entre otros agentes anticancerígenos, incluyendo agentes quimioterapéuticos y agentes anti-proliferativos; agentes anti-inflamatorios y agentes inmunomoduladores o agentes inmunosupresores.

55 **[0201]** En ciertas formas de realización, los agentes anticancerígenos incluyen antimetabolitos (*por ejemplo*, 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina y otros), agentes antimicrotúbulos (*por ejemplo*, alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (*por ejemplo*, ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxourea), agentes de platino (*por ejemplo* cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino y CI-973), antraciclina (*por ejemplo*, doxorubicin y daunorubicina), antibióticos antitumorales (*por ejemplo*, mitomicina, idarrubicina, adriamicina y daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (*por ejemplo*, etopósido y camptotecinas), agentes anti-angiogénesis (*por ejemplo* Sutent<sup>®</sup>, sorafenib y bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos, (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas de la hormona, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de quinasa, y el tratamiento de radiación.

65 **[0202]** En ciertas formas de realización, los agentes anti-inflamatorios incluyen inhibidores de la metaloproteinasas de matriz, inhibidores de las citocinas pro-inflamatorias (por ejemplo, moléculas, anti-TNF, receptores solubles de TNF, IL1 y) fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) como inhibidores de la sintasa prostaglandina (*por ejemplo*,

salicilato de colina y magnesio, ácido salicilsalicílico), inhibidores de la COX-1 o COX-2), o agonistas del receptor de glucocorticoides tales como corticosteroides, metilprednisona, prednisona o la cortisona.

5 **[0203]** Los compuestos o composiciones proporcionados en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser administrados simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores.

**[0204]** También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en este documento y uno o más de los agentes anteriores.

10 **[0205]** También se proporciona un tratamiento de combinación que trata o previene la aparición de los síntomas, o las complicaciones asociados al cáncer y enfermedades relacionadas y trastornos que comprenden la administración, a un sujeto que lo necesita, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos, con uno o más agentes anticancerígenos.

15

### G. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

20 **[0206]** Los materiales de partida en los ejemplos de síntesis proporcionados en este documento o bien están disponibles por medio fuentes comerciales o mediante procedimientos incluidos en la bibliografía (por ejemplo, March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (1992) 4th Ed.; Wiley Interscience, New York). Todos los compuestos disponibles comercialmente se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. CDCI<sub>3</sub> (99,8% D, Cambridge Isotope Laboratories) se utilizó en todos los experimentos indicados. Se grabaron (1 H) espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones en un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz de RMN. Se han tabulado los picos significativos y típicamente incluyen: número de protones, y la multiplicidad (s, singlete; d, doble; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singlete ancho). Los desplazamientos químicos se informan como partes por millón ( $\delta$ ) con relación a tetrametilsilano. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron como ionización por electrospray (ESI) los espectros de masas, que se registraron en un instrumento Shimadzu HPLC / MS usando condiciones de fase inversa (acetonitrilo / agua, 0,05% ácido acético). El HPLC de preparación se realizó usando sistemas de HPLC Varian y columnas Fenomenex. Se realizó una cromatografía flash utilizando gel de sílica Merck 60 (malla 230-400) siguiendo el protocolo estándar (Still et al. (1978) J. Org. Chem. 43:2923).

25

30 **[0207]** Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y / o variables de las fórmulas representadas se permiten solamente si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables en condiciones estándar.

35

40 **[0208]** Los expertos en la técnica también apreciarán que en el proceso descrito a continuación los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por medio de grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (Por ejemplo, *t-butildimetilsililo*, *t-butildifenilsililo* o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t-butoxicarbonilo*, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), *p* metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

45

50 **[0209]** Los grupos protectores pueden ser añadidos o eliminados de acuerdo con técnicas estándar, que son técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica y que se describen en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, TW y PGM Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience.

55

**[0210]** Un experto en la técnica podría determinar fácilmente las opciones posibles para cada sustituyente para las condiciones de reacción de cada esquema. Además, los sustituyentes se seleccionan a partir de componentes, tal y como se ha indicado hasta ahora, y pueden unirse materiales de partida, intermedios, y / o productos finales según los esquemas conocidos por los expertos en la técnica.

60

**[0211]** También debe estar claro que los compuestos proporcionados en este documento pueden existir como uno o más isómeros, es decir isómeros E / Z, enantiómeros y / o diastereómeros.

65 **[0212]** Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente como se muestra en los siguientes esquemas. A menos que se indique lo contrario, los diferentes sustituyentes son los definidos en el presente documento.

**[0213]** En la presente memoria se utilizan las abreviaturas y acrónimos estándar definidos en J. Org. Chem. 2007 72(1): 23A-24A. Ejemplos de abreviaturas y acrónimos utilizados en este documento:

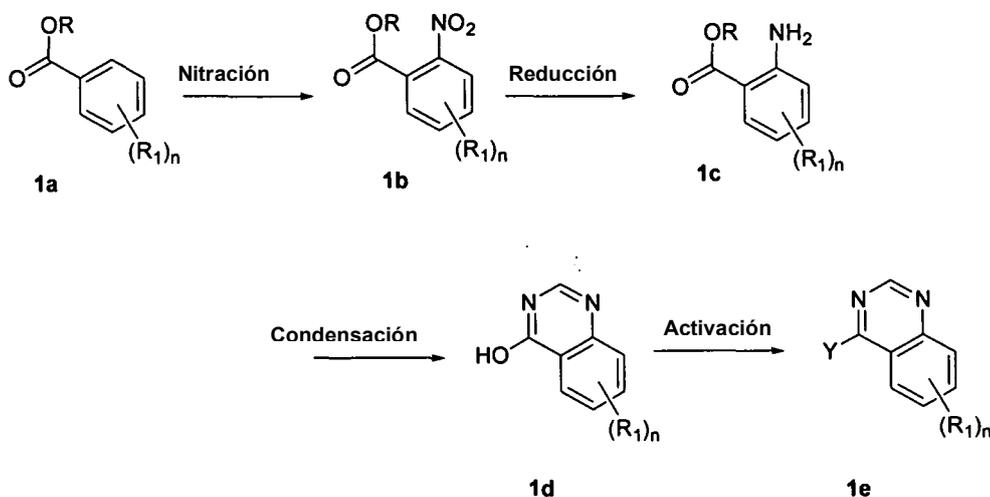
70

DCM - diclorometano

DIEA - N, N-diisopropiletilamina  
 EtOAc - acetato de etilo  
 EDCI- 1-etilo-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida  
 EtOH - etanol  
 5 FBS - suero fetal bovino  
 HOAc - ácido acético  
 MeOH- metanol  
 min - minuto (s)

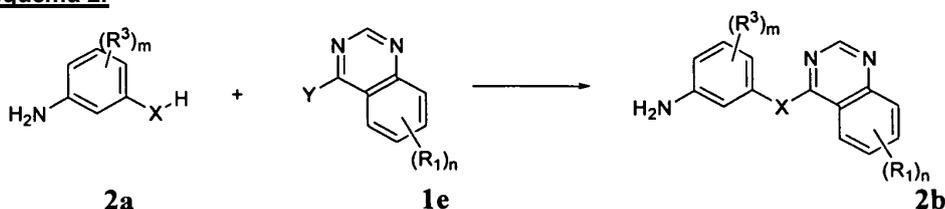
10 **[0214]** Los derivados de quinazolina activados que tienen uno o más sustituyentes  $R^1$  (donde cada  $R^1$  sustituyente puede o no puede ser diferente del otro  $R^1$  sustituyente (s), están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1. La quinazolina activada puede sintetizarse a partir de ésteres antranílicos (**1c**, donde R es alquilo) que están o bien comercialmente disponibles, o se preparan a partir de derivados de ésteres benzoicos (**1a**, donde R es alquilo), porcesados por nitración clásica para obtener el derivado de éster de 2-nitro benzoico (**1b**) que es seguido por la separación de cualquier regioisómeros no deseados por cristalización o cromatografía. Para la etapa de reducción, el intermedio 2-nitro en un disolvente adecuado tal como agua,  $C_1$ - $C_4$  alcohol, acetato de etilo o N, N-dimetilformamida, puede hacerse reaccionar con agentes reductores tales como gas hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, ditionito de sodio, cloruro de estaño, estaño o hierro metálico en presencia de ácido, y similares, para producir el éster antranílico intermedio (**1c**).

20 **[0215]** Hay muchas rutas sintéticas conocidas por los expertos en la técnica que se pueden usar para preparar el derivado de quinazolina 4-hidroxi (**1d**). Una de las rutas que se puede utilizar es la condensación de un derivado de éster antranílico adecuado con formamida o un derivado de formamida adecuado tal como clorhidrato de formamidina, en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura entre  $100^\circ\text{C}$  y  $130^\circ\text{C}$ , normalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético (Véase, por ejemplo, Ballard et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2006, 16, 1633-1637) para crear **1d**. Después del aislamiento, el intermedio derivado de 4-hidroxiquinazolina se puede tratar con un agente activante tal como un haluro o xitriofosfórico o un haluro de arilo alquilsulfonilo para producir el intermedio activado quinazolina (**1e**) (véase, por ejemplo, Takase et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 2106-2111).



55 **[0216]** Los derivados de fenilenamina (**2b**) se pueden preparar según el Esquema 2 mediante la reacción de los correspondientes derivados de quinazolina activada (**1e**) con el hidroxil- meta sin protección ( $X = O$ ) o -mercapto *meta* ( $X = S$ ) anilina (**2a**) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o N, N-dimetilformamida a una temperatura de  $40^\circ\text{C}$  a  $85^\circ\text{C}$ , con formación (Preferiblemente preformación) del anión oxa o sulfa con una base tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio.

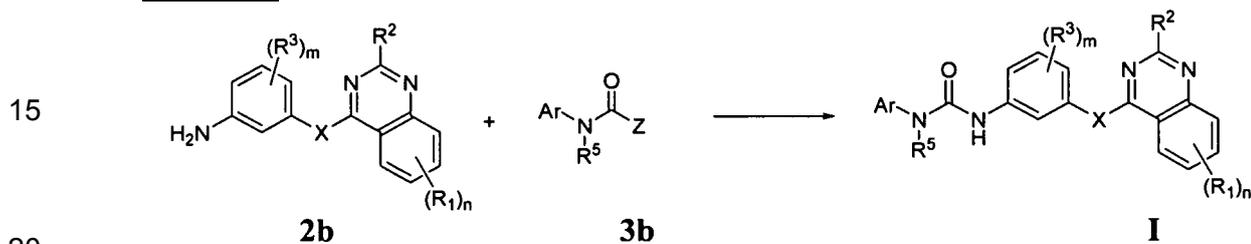
**Esquema 2:**



[0217] Alternativamente, como será evidente para un experto en la técnica, el grupo amino libre de **2a** en el Esquema 2 se puede introducir en forma de un precursor apropiado, por ejemplo nitro o amino protegido, seguido por la liberación de la amina libre por reducción de nitro o desprotección de amina, respectivamente, para crear **2b**.

5 [0218] Las ureas de diarilo que tienen la Fórmula I se pueden preparar según el Esquema 3 por medio de la reacción de un derivado de fenilnamina (**2b**) (que puede prepararse como se describe en el Esquema 2), con un derivado de ácido activado arilcarbámico (**3b**, donde Ar puede ser arilo o heteroarilo, que se puede preparar como se describe a continuación), donde Z es un grupo saliente tal como halo o fenoxi opcionalmente sustituido, por ejemplo.

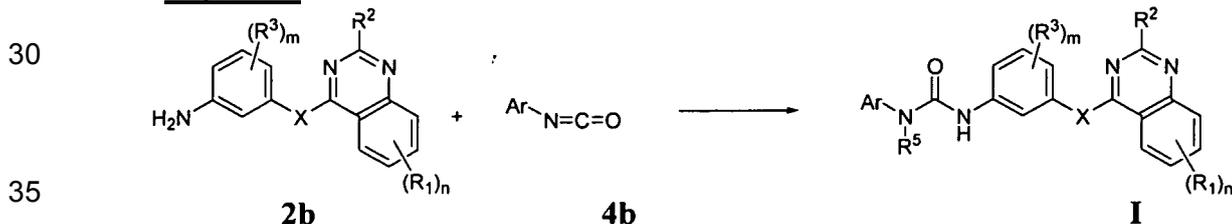
10

**Esquema 3:**

20

25 [0219] Alternativamente, las ureas de diarilo que tienen la Fórmula I se pueden preparar según el Esquema 4 cuando R = H. <sup>5</sup> Fe- nileneamina (**2b**) se trata con un isocianato de arilo (**4b**, donde Ar puede ser arilo o heteroarilo) en un adecuado disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura de 25 ° C a 60 ° C, opcionalmente en presencia de una base.

25

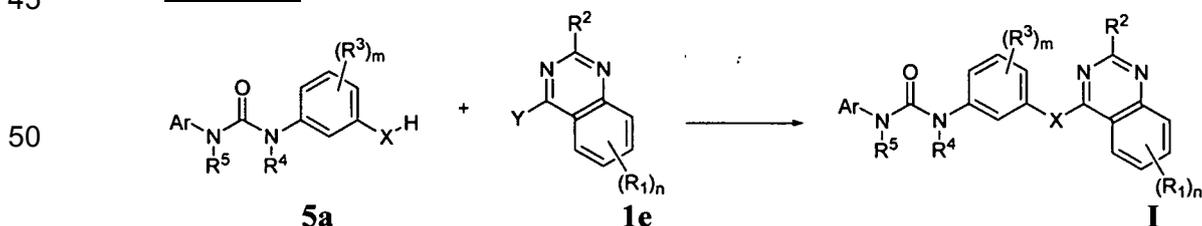
**Esquema 4:**

35

40 [0220] Alternativamente, los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden preparar según el esquema 5 mediante la reacción de un urea de diarilo sustituida por hidroxilo (X = O) o mercapto (X = S) (**5a**, donde Ar puede ser arilo o heteroarilo, que se puede preparar como se describe a continuación), con un derivado de quinazolina activado (**1e**, donde Y es un grupo saliente tal como halo, arilo o sulfonato de alquilo, que se puede preparar como se describe en el Esquema 1), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura de 40 ° C a 80 ° C, normalmente en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio.

40

45

**Esquema 5:**

50

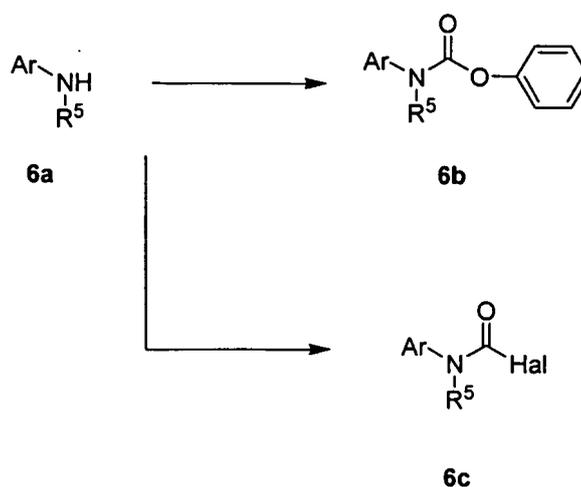
55 [0221] En determinadas formas de realización, los sustituyentes R<sup>1</sup> de ureas de diarilo que tienen la Fórmula I, preparados como se muestra en los Esquemas 3, 4 y 5, se pueden modificar todavía más. Por ejemplo, un R<sup>1</sup> que contiene un resto haloalquilo puede transformarse en, por ejemplo, un aminoalquilo, alcóxialquilo o tioalquilo, por medio del tratamiento con, respectivamente, aminas, alcóxidos o tiolatos. Alternativamente, un R<sup>1</sup> que contiene un ácido carboxílico o un grupo éster carboxílico se puede transformar en los correspondientes derivados de amidas, amidinas, alcohol, aldehdes, cetonas, y aldehído o derivados de cetona incluyendo oximas, hidrazonas y similares. Donde R<sup>1</sup> contiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo se puede derivatizar para formar el éster correspondiente (por acilación), el carbamato correspondiente (por carbamitación), el imidato correspondiente y similares.

60

65 [0222] Los derivados de arilcarbamoilo se pueden preparar como se indica en el Esquema 6 por tratamiento de las correspondientes aril aminas (**6a**, R<sup>5</sup> = H) con un reactivo tal como un cloroformiato de arilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano en presencia de una base tal como carbonato de potasio a una temperatura

de 25 ° C a 60 ° C para proporcionar el carbamato correspondiente arilo (**6b** o **3b**, donde Z puede ser, por ejemplo, fenoxi). Cuando  $R^5 \neq H$ , se pueden utilizar cloroformiato de fosgeno, triclorometilo, o carbonato de bis-triclorometilo para preparar variantes de cloruro de arilcarbamoilo (**6c** donde Hal es halógeno, o **3b**, donde Z puede ser, por ejemplo, halo).

5

**Esquema 6:**

10

15

20

25

30

[0223] El Esquema 7 muestra la preparación de derivados de isocianato (**4b**) que se preparan por medio del tratamiento de las correspondientes aminas primarias de arilo (**7a**) (donde Ar puede ser arilo o heteroarilo) con fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, o carbonato de bis-triclorometilo en un disolvente tal como tolueno en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura de 25 ° C a 110 ° C para crear el isocianato correspondiente (**4b**) (donde Ar puede ser arilo o heteroarilo).

35

**Esquema 7:**

40

45

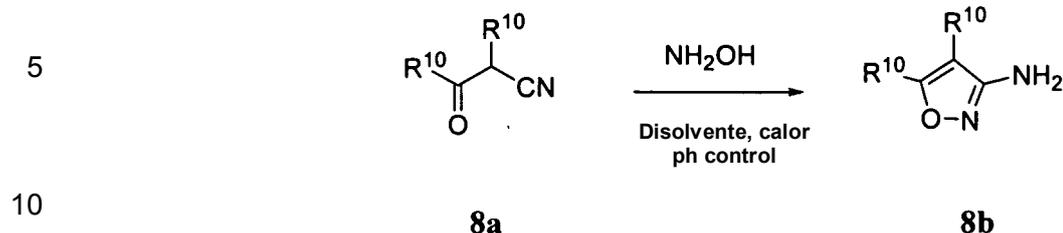
50

[0224] Los derivados de la amila de arilo (**7a**), donde Ar es un anillo heteroaromático de 5 miembros, se pueden preparar por condensación de fragmentos y precursores por métodos apropiados y bien conocidos por los expertos en la técnica, descritos en textos tales como Gilchrist, T.L., Heterocyclic Chemistry (1992), 2nd Ed., Longman Scientific & Technical and John Wiley & Sons. Esquema 8 muestra un ejemplo donde Ar es 5-sustituido-3-aminoisoxazol, donde un 3-oxonitrilo apropiado (**8a**) se trata con hidroxilamina bajo las condiciones apropiadas de pH y temperatura descritas, por ejemplo, en Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1158, para proporcionar el producto de amina de arilo deseado (**8b**). Este método es particularmente aplicable para los casos en los que el átomo de  $R^{10}$  directamente unido al anillo aromático está altamente sustituido, por ejemplo, es un sustituyente  $\alpha, \alpha$  dialquilo (véase Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1158).

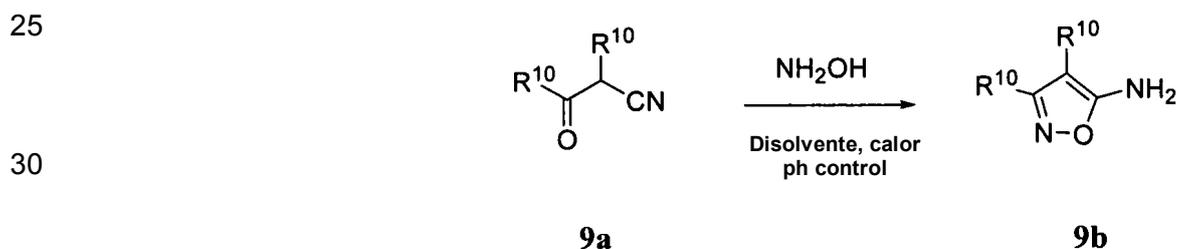
55

60

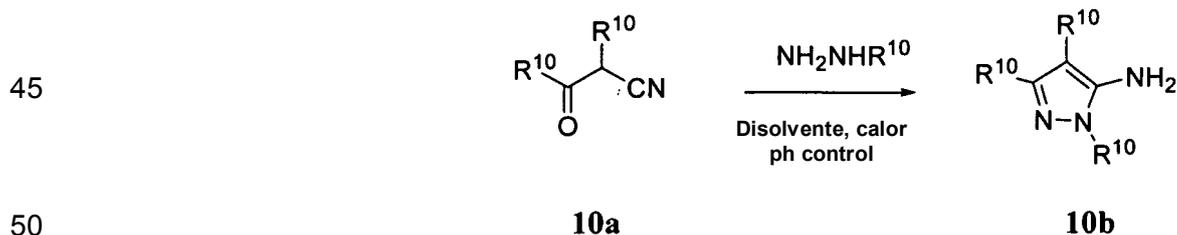
65

**Esquema 8:**

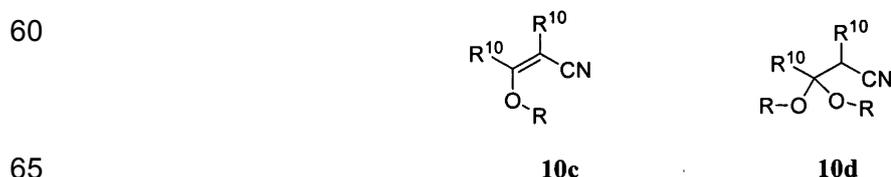
15 **[0225]** El esquema 9 muestra un ejemplo para el caso donde Ar es 3-sustituido-5-aminoisoxazol, mediante el cual se trata un 3-oxonitrile **9a** con hidroxilamina en condiciones apropiadas de pH y temperatura, como se describe de nuevo en Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1158, para proporcionar el producto de amina de arilo deseado (**9b**). Este método es particularmente aplicable para los casos en los que el átomo de R<sup>10</sup> directamente unido al anillo aromático no está altamente sustituido, por ejemplo, no es un sustituyente  $\alpha, \alpha$  dialquilo (Véase Eddington et al. Eur. J. Med. Chem. 2002 37, 635-648), o donde R<sup>10</sup> contiene uno o más grupos altamente receptores de electrones, por ejemplo, flúor, o bajo condiciones especiales de pH y disolvente, tal como etanol y mezcla de agua como se describe en el documento EP 0,220,947.

**Esquema 9:**

35 **[0226]** El esquema 10 muestra un ejemplo para el caso donde Ar es un 3-disustituido-2,5-aminopirazol, mediante el cual un 3-oxonitrile apropiado (**10a**) se trata con una hidrazina monosustituido en condiciones apropiadas de pH y temperatura para proporcionar el producto de amina de arilo deseado (**10b**).

**Esquema 10:**

50 **[0227]** Dependiendo de R<sup>10</sup>, con el fin de influir en el rendimiento y el resultado regioquímico de la reacción de condensación, 3-oxonitrile (**10a**) puede ser reemplazado de manera productiva en los esquemas anteriores por los derivados oxo-protectados de (**10a**), tales como un derivado de éter de enol (**10c**, R = alquilo inferior o sililo sustituido) o un derivado de cetal (**10d**, R = alquilo inferior o, juntos, un derivado de alquileno para formar un anillo cetal). Estos derivados se preparan a partir de 3 oxonitrilo bajo condiciones estándar, por ejemplo las descritas en Chan et al. Synthesis 1983 203-205.



65



**[0232]** 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (275 mg, 1 mmol) se añadió 4- cloro-6- metoxiquinazolina (194 mg, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B Paso 1. El sólido compuesto se disolvió en EtOAc y se añadió 4N HCl en dioxano. La mezcla se sometió a ultrasonidos, se agitó y se concentró a vacío para dar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como el mono- hidro -cloruro (299 mg, 0,64 mmol, 64%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 - 7,60 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); LC- MS (ESI) m/z 434 (M + H)<sup>+</sup>.

### **EJEMPLO 3**

Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0233]** A 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (137 mg, 0,5 mmol) se añadió 4- cloro- 7-metoxiquinazolina (97 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B. El compuesto resultante se disolvió en EtOAc (5 ml) y se añadió 4N HCl en dioxano (0,2 ml, 0,8 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonidos, se agitó y se concentró a vacío para dar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como el mono-hidrocloruro (103 mg, 0,22 mmol, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.63 (s, 1H), 9.15 (s, 3,5 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 - 7.3 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 434 (M + H)<sup>+</sup>.

### **EJEMPLO 4**

Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

**[0234]**

**Ejemplo 4A Paso 1:** A una mezcla en agitación de formamida (10 ml) y ácido acético glacial (2,5 ml) se añadió 2- amino- 4,5- ácido difluorobenzoico (2,0 g, 11,6 mmol) y la solución se agitó a 125 ° C durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y el sólido resultante se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar 6,7-difluoro-4-hidroxiquinazolina (1,77 g, 9,7 mmol, 84%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.49 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H); LC-MS (ESI) m/z 183 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4A Paso 2:** A POCl<sub>3</sub> (15 ml) se añadió 6,7-difluoro-4-hidroxiquinazolina (910 mg, 5 mmol) seguido de trietilamina (700 uL, 5 mmol). Después, la solución se calentó a 100 ° C durante 4 horas y se concentró a vacío. El lodo resultante se trituró con EtOAc (2 x 100 ml), y las capas org. decantadas combinadas se enjugaron a través de un tapón de gel de sílice para proporcionar 4-cloro-6,7-difluoroquinazolin-4-iloxil (870 mg, 4,35 mmol, 87%). LC-MS (ESI) m/z 201 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4B Paso 1:** Al intermedio 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (110 mg, 0,4 mmol) se añadió 4-cloro-6,7-difluoroquinazolina de la etapa anterior (80 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B Paso 1, para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 4B Paso 2:** El compuesto del título se disolvió en EtOAc y se añadió 4N HCl en dioxano. La mezcla se sometió a ultrasonidos, se agitó y se concentró a vacío para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6,7- difluoroquinazolin-4 iloxi)fenil) urea como el mono-hidro -cloruro (88 mg, 0,18 mmol, 46%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.61 (s, 1H), 9.11 (s, 1 H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,649 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 440 (M + H)<sup>+</sup>.

### **EJEMPLO 5**

Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(5- metilquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0235]**

**Ejemplo 5A Paso 1:** Se hizo reaccionar 2-amino-6-metilbenzoico (2,0 g, 13,2 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A Paso 1 para proporcionar 4-hidroxi-5-metilquinazolina (1,6 g, 10,0 mmol, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,04 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,46 (d, 1 H), 7.26 (d, 1H), 2.82 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 161 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5A Paso 2:** Se hizo reaccionar 4-hidroxi-5-metilquinazolina (600 mg, 3,75 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A Paso 2 para proporcionar 4-cloro-5-metilquinazolina (585 mg, 3,28 mmol, 87%). LC-MS (ESI) m/z 179 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5B Paso 1:** A 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (83 mg, 0,3 mmol) se añadió 4-cloro-5-metilquinazolina de la etapa anterior (53 mg, 0,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B Paso 1, para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 5B Paso 2:** Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B Paso 2, el compuesto de la etapa anterior se disolvió en EtOAc y se añadió 4N HCl en dioxano. La mezcla se sometió a ultrasonidos, se agitó y se concentró a

vacío para dar 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3- (5-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como el mono-hidrocloro -ruro (18 mg, 0,04 mmol, 14%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC- MS (ESI) m/z 418 (M + H)<sup>+</sup>.

5

**EJEMPLO 6**

Preparación de 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-[3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]hidrocloruro de urea

10 **[0236]**

Ejemplo 6A Paso 1: Una mezcla de vainillato de metilo (6,376 g, 35 mmol), bromoetano (4,359 g, 40 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,528 g, 40 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 70 ° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar metilo 4-etoxi-3-metoxibenzoato como un sólido blanco (7,123 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.50 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 211 (M + H)<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 6A Paso 2:** A una solución de metil 4-etoxi-3-metoxibenzoato de metilo (7,12 g, 33,9 mmol) y anhídrido acético (40 ml) en ácido acético (40 ml) a temperatura ambiente, se le eliminó el ácido nítrico de humos (90%, 3,15 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se calentó a 50 ° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se formó un sólido. Se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar metilo 4-etoxi-5-metoxi-2-nitrobenzoato como un sólido blanco (8,392 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 256 (M + H)<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 6A Paso 3:** Una mezcla de metil 4-etoxi-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (8,38 g, 32,8 mmol) y Pd/C (10%, 0,85 g) en MeOH (20 ml) se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se filtró con Celita y se lavó con MeOH. La filtración se concentró a presión reducida para proporcionar metil 2-amino-4-etoxi-5-metoxibenzoato en forma de sólido (6,832 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.56 (br, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.48 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 226 (M + H)<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 6A Paso 4:** Una mezcla de metil 2-amino-4-etoxi-5-metoxibenzoato (4,43 g, 19,7 mmol) y clorhidrato de formamida (2,255 g, 28 mmol) en formamida (20 ml) se calentó a 130 ° C durante 8 horas. La mezcla de la reacción se inactivó con agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar 7-etoxi-6-metoxi-quinazolin-4 (3H) -ona en forma de sólido (3,029 g, 70%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.1 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.38 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 221 (M + H)<sup>+</sup>.

30

**Ejemplo 6A Paso 5:** Una mezcla de 7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4 (3H) -ona (1,20 g, 5,45 mmol) y POCl<sub>3</sub> (3 ml), en tolueno (10 ml) se calentó a 125 ° C durante 5 horas. Se concentró bajo presión reducida hasta alcanzar la sequedad. A ello se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina como un sólido (1,254 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.34 (q, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.59 (t, 3H).

35

**Ejemplo 6B Paso 1:** Una mezcla de 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (0,2 g, 0,73 mmol), 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina del paso anterior (0,18 g, 0,75 mmol), y potasio terc-butóxido (0,252 g, 2,25 mmol) en THF se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se calentó a 60 ° C durante 5 horas. La reacción resultó estar incompleta y se añadió de forma adicional 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea (0,07 g, 0,025 mmol). La mezcla se calentó a 60 ° C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron sobre ) MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice con EtOAc / hexano como eluyente para proporcionar 1- (terc-butilo-5- isoxazol-3-il)-3-[3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea como sólido (0,078 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12 (br and s, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.29 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.58 (t, 3H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M + H)<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 6B Paso 2:** Se añadió a una solución de 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- [3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] urea en MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió 1,0 M HCl en éter etílico (2 equivalentes). Después de concentrar el disolvente a presión reducida, al residuo se le añadió éter etílico y se formó un sólido blanco. Se filtró, se lavó con éter etílico, y se secó bajo vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- [3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] urea como un sólido blanco (0,067 g, 16%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M + H)<sup>+</sup>.

45

50

55

Ejemplo 7

Preparación de 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]urea hidro-cloruro

60

**[0237]**

Ejemplo 7A Paso 1: Una mezcla de vainillato de metilo (6,376 g, 35 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (5,56 g, 40 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,528 g, 40 mmol) en DMF (40 ml) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 1, para proporcionar metil 3-metoxi-4- (2-metoxietoxi) benzoato de metilo como un sólido

65

(8,394 g, 99,8%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,23 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 3,45 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 241 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 7A Paso 2: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 2, se hicieron reaccionar metilo 3-metoxi-4- (2-ietoxi metoxi-) benzoato (8,39 g, 34,9 mmol) con ácido nítrico fumante (90%, 3,15 g) en AcOH (60 ml) a 50 ° C durante 8 horas, para proporcionar metilo 5-metoxi-4- (2-metoxietoxi) -2-nitrobenzoato como un sólido amarillo (7,956 g, 80%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (t, 2H), 3,46 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 286 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 7A Paso 3: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 3, una mezcla de metil 5-metoxi- 4- (2-metoxietoxi) -2-nitrobenzoato de metilo (3,19 g, 11,2 mmol) y Pd/C (10%, 0,3 g) en EtOAc (150 ml) se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas, para proporcionar metilo 2-amino-5-metoxi-4- (2-metoxietoxi)benzoato como sólido (2,699 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,55 (br, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,44 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 256 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 7A Paso 4: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 4, una mezcla de metilo 2-amino-5- metoxi-4- (2-metoxietoxi) benzoato (2,69 g, 10,5 mmol) y clorhidrato de formamida (1,208 g, 15 mmol) en formamida (10 ml) se calentó a 140 ° C durante 8 horas, para proporcionar 6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4 (3H) -ona como un sólido blanco (1,935 g, 74%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,1 (br, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,32 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 251 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 7A Paso 5: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 5, una mezcla de 6-metoxi-7- (2- metoxietoxi) quinazolin-4 (3H) -ona (7,83 g, 31,3 mmol) y POCl<sub>3</sub> (20 ml) en tolueno (50 ml) se calentó a 125 ° C durante 5 horas, para proporcionar 4-cloro-6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolina como un sólido (8,098 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 3,34 (s, 3H).

Ejemplo 7B: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, una mezcla de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- hidroxifenil) urea (4,405 g, 16 mmol) del Ejemplo 1A, 4-cloro-6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolina del Ejemplo 7A (4,837 g, 18 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,145 g, 16 mmol) en isopropanol (80 ml), se calentó a 70 ° C durante 4 horas, para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6-metoxi-7- (2- metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi]fenil}urea como sólido (5,548 g, 68,3%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 508 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 7C: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6B Paso 2 utilizando 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} urea (5,545 g, 10,9 mmol) y 1,0 M de solución HCl /Et<sub>2</sub>O (1,3 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y MeOH (10 ml), para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6-metoxi- 7 - (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} clorhidrato de urea como un sólido (5,723 g, 96,3%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 508 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8

### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6- metilquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0238]**

Ejemplo 8A Paso 1: Se hizo reaccionar 2-amino-5-ácido metilbenzoico (2,0 g, 13,2 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A Paso 1 para proporcionar 4-hidroxi-6-metilquinazolina (1,6 g, 10,0 mmol, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,16 (br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 161 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 8A Paso 2: Se hizo reaccionar 4-hidroxi-6-metilquinazolina (500 mg, 3,12 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A Paso 2 para proporcionar 4-cloro-6-metilquinazolina (546 mg, 3,05 mmol, 98%). LC-MS (ESI) m/z 179 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 8B Paso 1: El compuesto del título se preparó usando 3- (3-hidroxifenil) urea 1- (3-il-5-terc-butilisoxazol) del Ejemplo 1A (83 mg, 0,3 mmol) y 4-hidroxi-6-metilquinazolina del paso anterior (53 mg, 0,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B Paso 1 para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metilquinazolin-4-iloxi)fenil)urea.

Ejemplo 8B Paso 2: Como en el Ejemplo 1B Paso 2, el producto de la etapa anterior se disolvió en EtOAc y se añadió 4N HCl en dioxano. La mezcla se sometió a ultrasonidos, se agitó y se *concentró a vacío* para dar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como el mono-hidrocloruro (101 mg, 0,24 mmol, 80 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 418 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 9

### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)urea

#### **[0239]**

Ejemplo 9A Paso 1: A una mezcla de 4-fluoro-3-metoxianilina (2,0 g, 14,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 ° C se añadió una solución 1,0 M de BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml). Se agitó durante la noche, momento en el cual la temperatura se elevó a temperatura ambiente. A ello se añadió MeOH y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Al residuo se añadió agua, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-amino-2-fluorofenol como un sólido (1,3 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.63 (br, 2H).

Ejemplo 9A Paso 2: Una mezcla de 5-amino-2-fluorofenol (1,3 g, 10,2 mmol) y 5- terc-butil-3-isocianatoisoxazol (1,7 g, 10,2 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a 70 ° C durante toda la noche. El sólido se filtró y se secó a vacío para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- (4-fluoro-3-hidroxifenil) urea como un sólido.

Ejemplo 9B. En un recipiente de reacción sellado, el fenol de la etapa anterior (131 mg, 0,45 mmol) se disolvió en THF seco (2 ml). Esto se añadió a una suspensión de terc-butóxido potásico (55 mg, 0,49 mmol) en THF (5 ml) a 0 ° C. La reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 4-cloro-6,7- dimetoxiquinazolina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego a 50 ° C durante la noche. La reacción seguía estando incompleta, por lo que se añadió carbonato de cesio (320 mg, 0,98 mmol) y la reacción se calentó a 80 ° C durante 6 horas. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y después se extrajo dos veces. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / diclorometano al 0-25% durante 60 minutos. Se recogió el pico principal y se concentró para proporcionar 50 mg del compuesto del título. A continuación, se disolvió en diclorometano seco y se añadió 1M HCl en éter (0,5 ml) y la solución se concentró hasta la sequedad, para proporcionar 50 mg de sal de clorhidrato. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1,30 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

##### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(4-cloro-3- (6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

#### **[0240]**

Ejemplo 10A: Una mezcla de 5-amino-2-clorofenol (1,0 g, 6,97 mmol) y 5- terc-butil-3isocianatoisoxazol (1,16 g, 6,97 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a 70 ° C durante la noche. Se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0-25 % de EtOAc/hexano como eluyente para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- (4-cloro-3-hidroxi-fenil) urea como un sólido.

Ejemplo 10B: En un recipiente de reacción sellado, el fenol de la etapa anterior (138 mg, 0,44 mmol) se disolvió en Se añadieron 4 ml de THF seco y carbonato de cesio (289 mg, 0,89 mmol). A esta mezcla, se añadió 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (100 mg, 0,44 mmol) y la reacción se calentó a 60 ° C durante la noche. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y después se extrajo dos veces. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El concentrado resultante purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / diclorometano al 0-25 % durante 60 minutos. El pico principal se recogió y se concentró para proporcionar 70 mg del compuesto del título. El compuesto se disolvió en diclorometano anhidro y se añadió HCl 1 M (0,5 ml); a continuación la solución se evaporó a sequedad para proporcionar sal de hidrocioruro con un peso de 67 mg. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1,30 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11

##### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6- etoxi-7- metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0241]**

Ejemplo 11A Paso 1: Una mezcla de ácido 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzoico (20,6 g, 90,7 mmol) en solución de KOH al 20% (136 ml) se calentó a 100 ° C durante 12 horas. Después de enfriarse con hielo, se acidificó con HCl concentrado a pH 2. Se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y EtOAc, y se secó sobre vacío para proporcionar 5-hidroxi-4-metoxi-2-ácido nitrobenzoico como un sólido (18,38 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.29 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4.8 (br, 1H), 3.77 (s, 3H).

Ejemplo 11A Paso 2: A una suspensión de ácido 5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoico (8,0 g, 37,5 mmol) en metanol se le añadió ácido sulfúrico concentrado (3 gotas) y se calentó a 80 ° C durante la noche. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se le añadió agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar metilo 5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoato como sólido (3,86 g, 45%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

Ejemplo 11A Paso 3: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 3, una mezcla de metilo 5-hidroxi- 4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (3,88 g, 17,1 mmol) y Pd/C en EtOAc (100 ml) se agitó bajo 1 atmósfera

de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, para proporcionar metilo 2-amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoato como un sólido (3,1 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

5 Ejemplo 11A Paso 4: Una mezcla de metilo 2-amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoato (3,1 g, 15,7 mmol) y AcOH (7,1 ml) en formamida (15,5 ml) se calentó a 140 ° C durante la noche. Se le añadió agua (20 ml) y se filtró para proporcionar 6-hidroxi-7-metoxiquinazolina-4 (3 H)-ona como un sólido (2,7 g, 89%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.82 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 3.9 (s, 3H).

10 Ejemplo 11 A Paso 5: Una mezcla de 6-hidroxi-7-metoxiquinazolina-4 (3 H)-ona (1,0 g, 5,2 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,69 g, 5,2 mmol) en H<sub>2</sub>O: MeCN: MeOH (10: 5: 1, 20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se le añadió bromoetano (0,567 g, 5,2 mmol). A continuación, se agitó a 60 ° C durante dos días. Se filtró para proporcionar 6-etoxi 7-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona en forma de sólido (0,550 g, 48%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.0 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

15 Ejemplo 11A Paso 6: De conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 5, una mezcla de 6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4 (3 H)-ona (0,52 g, 2,36 mmol) y POCl<sub>3</sub> (1 ml) en tolueno (10 ml) se calentó a 125 ° C durante 3,5 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0-25% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar 4-choro-6-ethoxi-7-metoxiquinazolina como sólido (0,19 g, 34%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.9 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 4,3 (t, 2H), 4.1 (s, 3H), 1,6 (t, 3H).

20 Ejemplo 11B: El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para el Ejemplo 10B, pero usando el intermedio 4-cloro-6-etoxi-7-metoxiquinazolina (97 mg, 0,35 mmol) del paso anterior y 1- (5-il-terc-3- butilisoazol) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (84 mg, 0,35 mmol). A esta reacción se añadió carbonato de cesio (115 mg, 0,35 mmol) y la reacción se calentó a 60 ° C durante la noche. El compuesto del título se purificó como se ha hecho anteriormente usando un gradiente de acetato de etilo / diclorometano al 0-50% durante 75 minutos. La sal de hidrocloreuro correspondiente se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10B. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 1,46 (m, 3H), 1,16 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12

30 Preparación de 1-{3-[6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} -3- (5- terc butilisoazol-3-il)clorhidrato de urea

#### **[0242]**

35 Ejemplo 12A Paso 1: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 1, una mezcla de acetato de benzoato de 3,4-dihidroxi (5,465g, 30 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (9,174 g, 66 mmol), y K<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> (9,122 g, 66 mmol) en DMF (50 ml) se calentó a 50 ° C durante 5 horas, para proporcionar etilo 3,4-bis(2-metoxietoxi) benzoato como un sólido (7,872 g, 88%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,22 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.46 (s, 6H), 1,38 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 299 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 12A Paso 2: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 2, a una solución de acetato etilo 3,4-bis(2-metoxietoxi) benzoato (7,87 g, 26,4 mmol) en AcOH (50 ml) se añadió HNO<sub>3</sub> (90%, 4 ml) y la mezcla se calentó a 50 ° C durante 5 horas, para proporcionar acetato de etilo 4,5-bis (2-metoxietoxi) -2-nitrobenzoato como un aceite (8,531 g, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,25 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.45 (s, 6H), 1,35 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 344 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 12A Paso 3: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 3, una mezcla de etilo 4,5-bis(2- metoxietoxi) -2-nitrobenzoato (8,53 g, 24,8 mmol) y se agitó Pd/C (10%, 0,85 g) en EtOAc (150 ml) bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, para proporcionar etilo 2-amino-4,5-bis (2-metoxietoxi) benzoato como un aceite (7,15 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.60 (br, 2H), 4,30 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.45 (s, 6H), 1,36 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 314 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 12A Paso 4: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 4, una mezcla de acetato de etilo 2-amino-4,5- bis(2-metoxietoxi) benzoato (7,15 g, 22,8 mmol) y clorhidrato de formamidina (2,012 g, 25 mmol) en formamida ( 20 ml) se calentó a 130 ° C durante 12 horas, para proporcionar 6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4 (3H)-ona como un sólido (3,75 g, 56 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,89 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4,29 (t, 4H), 3.86 (t, 4H), 3.48 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 295 (M + H)<sup>+</sup>.

55 Ejemplo 12A Paso 5: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 5, una mezcla de 6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4 (3H)-ona (2,28 g, 7,7 mmol) y POCl<sub>3</sub> (10 ml) en tolueno (30 ml) se calentó a 125 ° C durante 5 horas, para proporcionar 4-cloro-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolina como un sólido (2,212 g, 91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4,34 (t, 4H), 3.89 (t, 4H), 3,50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 313 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 12B Paso 1: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, parte B Paso 1, una mezcla de 1- (5-terc-butiliso- azol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (0,688g, 2,5 mmol), 4 -cloro-6,7-bis (2-metoxietoxi)quina- zolina de la etapa anterior (0,782 g, 2,5 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,977 g, 3 mmol) en isopropanol (15

ml) se calentó a 70 ° C durante 7 horas, para proporcionar 1- {3- [6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} -3- (5- terc -butilisoxazol-3-il) urea como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

5 Ejemplo 12B Paso 2: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6B Paso 2 utilizando 1-{3-[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi] fenil} -3- (5- terc -butilisoxazol-3-il)urea y una solución de 1,0 M HCl/Et<sub>2</sub>O (2 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, para proporcionar 1- {3- [6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} -3- (5- terc -butilisoxazol-3- il) clorhidrato de urea como un sólido (1,169 g, 85%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.37 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 552 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

15 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-[3-(6,7- dietoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]hidrocloruro de urea

#### **[0243]**

20 Ejemplo 13A Paso 1: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 1, una mezcla de acetato de 3,4-dihidroxi-benzoato (5,465g, 30 mmol), bromoetano (7,192 g, 66 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,122 g, 66 mmol ) en DMF (50 ml) se calentó a 50 ° C durante 5 horas, para proporcionar etil 3,4-dietoxibenzoato como sólido (6,439 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.15 (q, 4H), 1.48 (m, 6H), 1.38 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 239 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 13A Paso 2: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 2, en una solución de etilo 3,4-dietoxibenzoato (6,43 g, 27 mmol) en AcOH (50 ml) se dejó caer ácido nítrico fumante (90%, 6,3 g) y la reacción se se calentó a 50 ° C durante la noche, para proporcionar etil 4,5-dietoxi-2-nitrobenzoato como un sólido (7,175 g, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.37 (q, 2H), 4.18 (m, 4H), 1.50 (m, 6H), 1.35 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 284 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 13A Paso 3: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 3, una mezcla de etil 4,5-dietoxi-2-nitrobenzoato (7,17 g, 25,3 mmol) y Pd/C (10 %, 0,7 g) en EtOAc (150ml) se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, para proporcionar etilo 2-amino-4,5-dietoxibenzoato como un sólido (6,401 g, 99 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.60 (br, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.05 (m, 4H), 1.44 (t, 3H), 1.38 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 254 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 13A Paso 4: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 4, una mezcla de etilo 2-amino-4,5- dietoxibenzoato (2,53 g, 10 mmol) y clorhidrato de formamida (0,966 g, 12 mmol) en formamida (10 ml) se calentó a 140 ° C durante 5 horas, para proporcionar 6,7-dietoxiquinazolin-4 (3 H)-ona como un sólido blanco (1,702 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.49 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 1.54 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 235 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 13A Paso 5: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 5, una mezcla de 6,7-dietoxiquina- zolin-4 (3 H)-ona (1,70 g, 7,3 mmol) y POCl<sub>3</sub> (3 ml) en tolueno (10 ml) se calentó a 120 ° C durante 5 horas para proporcionar 4-cloro-6,7-dietoxiquinazolin como un sólido (1,794 g, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.31 (m, 4H), 1.58 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 253 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 13B Paso 1: Una mezcla de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (0,137g 0,5 mmol), 4-cloro-6,7-dietoxiquinazolin de la etapa anterior (0,126 g, 0,5 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,326 g, 1 mmol) en isopropanol (6 ml) se calentó a 90 ° C durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexano como eluyente para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (6,7-dietoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] urea como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.26 (m 4H), 1.43 (m, 6H), 1.27 (s, 9H).

50 Ejemplo 13C: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6B Paso 2 utilizando 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (6,7-dietoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] urea y una solución 1,0 M HCl / Et<sub>2</sub>O (2 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (6,7-dietoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] urea como un sólido (0,053 g, 20%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.78 (br, 1H), 4.28 (m, 4H), 1.43 (m, 6H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 492 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 14

60 Preparación de 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [(1,4] dioxino [2,3-*q*] quinazolin-4-iloxi 7,8-dihidro-) fenil 3-] clorhidrato de urea

#### **[0244]**

65

5 Ejemplo 14A Paso 1: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 1, una mezcla de 3,4-dihidroxi-benzoato (5,465g, 30 mmol), 1,2-dibromoetano (5,636 g, 30 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,219 g, 45 mmol) en DMF (100 mL) se calentó a 70 °C durante toda la noche. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 20-50% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar etilo- 2,3-dihidrobenczo [b] [1,4] dioxina-6-carboxilato como un aceite (1,423 g, 23%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,30 (m, 6H), 1,37 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 209 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 14A Paso 2: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 2, en una solución de etil 2,3-dihidrobenczo [b] [1,4] dioxina-6-carboxilato (1,42 g, 6,8 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (3 ml), en AcOH (15 ml) se dejó caer ácido nítrico fumante (1 ml). El reactedion se calentó a 50 °C durante 2 horas, para proporcionar etilo 7-nitro-2,3-dihidrobenczo-- zo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato como un sólido (1,720 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4,36 (m, 6H), 1,33 (t, 3H).

15 Ejemplo 14A Paso 3: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 3 una mezcla de etilo 7-nitro-2,3- dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato (1,72 g, 6,8 mmol) y Pd/C (10% , 0,2 g) en EtOAc (100 ml) se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, para proporcionar etilo 7-amino-2,3-dihidrobenczo [b] [1,4] di- oxina-6-carboxilato como un sólido (1,459 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5,41 (br, 2H), 4,30 (m, 4H), 4.19 (q, 2H), 1,38 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 224 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 14A Paso 4: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 4, una mezcla de etilo 7-amino-2,3- dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato (1,45 g, 6,5 mmol) y clorhidrato de formamidina (1,208 g , 15 mmol) en formamida (20 ml) se calentó a 130 °C durante 8 horas, para proporcionar 7,8-dihidro- [1,4] dioxino [2,3-g] quinazolin-4 (3H) -ona como un sólido (1,114 g, 84%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> and drops DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4,36 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 205 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 14A Paso 5: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 5, una mezcla de 7,8-dihidro-[1,4] di- oxino [2,3-g] quinazolin-4 (3H -ona (1,114 g, 5,46 mmol ) y POCl<sub>3</sub> (10 ml) en tolueno (10 ml) se calentó a 125 ° C durante 5 horas, para proporcionar 4-cloro--7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolina como un sólido (1,143 g, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4.46 (m, 4H).

30 Ejemplo 14B. De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 13B Paso 1, una mezcla de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (0,138 g, 0,5 mmol), 4-cloro-7,8-dihidro- [1,4] dioxino [2,3-g] quinazoina la etapa anterior (0,111 g, 0,5 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,326 g, 1 mmol) en isopropanol (7 ml) se calentó a 70°C durante 13 horas, para proporcionar 1- (5- terc butilisoxazol- 3-il) -3- [3- (7,8-dihidro- [1,4] dioxino [2,3-g] quinazolin-4-iloxi] fenil) urea como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.3 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.41 (m 4H), 1,30 (s, 9H).

35 Ejemplo 14C. De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6B Paso 2, a una solución de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il) -3- [3- (7,8-dihidro- [1,4] dioxino [2,3-g] quinazolin-4-iloxi) fenil] urea en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, se una solución 1,0 M HCl / Et<sub>2</sub>O para proporcionar 1-(5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (7,8-dihidro- [1,4] dioxino [2,3-g] quinazolin-4 iloxi)fenil]hidrocloruro de urea como sólido (0,086 g, 35%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,43 (br, 1H), 4.47 (m, 4H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 462 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 15

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-{3-[7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}hidrocloruro de urea

#### 50 **[0245]**

55 Ejemplo 15A Paso 1: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 1, una mezcla de metilo 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (5,00 g, 27,4 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (4,96 g, 35,7 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,6 g, 32,9 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 90 ° C durante la noche, para producir metil 4-metoxi-3- (2-metoxietoxi) benzoato como un sólido (5,6 g, 85%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).

60 Ejemplo 15A Paso 2. De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 2, en una solución de metil 4-metoxi-3- (2-metoxietoxi) benzoato (5,6 g, 23,3 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (12 ml) en AcOH (60 ml) se dejó caer ácido nítrico fumante (90%, 4 ml). La reacción se calentó a 50 ° C durante 3 horas, y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice con 0-15% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar metilo 4-metoxi-5- (2-metoxietoxi) -2-nitrobenzoato como un sólido (3,67 g, 56%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).

65 Ejemplo 15A Paso 3. De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 3, una mezcla de metil 4-metoxi-5- (2-metoxietoxi) -2-nitrobenzoato de metilo (3,67 g, 12,9 mmol) y Pd / C (10%, 0,4 g) en EtOAc (60 ml) se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, para proporcionar metilo 2-amino-4-

metoxi-5- (2-metoxietoxi) benzoato como un sólido (3,05 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.15 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).

Ejemplo 15A Paso 4. De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 4, una mezcla de metil 2-amino-4- metoxi-5- (2-metoxietoxi) benzoato (3,05 g, 11,9 mmol) y AcOH (5,4 ml) en formamida (15,25 ml) se calentó a a 140 ° C durante la noche, para proporcionar 7-metoxi-6- (2-metoxietoxi) quinazolin-4 (3H) -ona en forma de un sólido (2,07 g, 69%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,0 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 15A Paso 5. De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A Paso 5, una mezcla de 7-metoxi-6- (2- metoxietoxi)quinazolin-4(3H)-ona (0,6 g, 2,4mmol) y POCl<sub>3</sub> (1 mL) en tolueno (10 ml) se calentó a 125 ° C durante 2 horas, para conseguir 4-cloro-7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolina como sólido (0,445 g, 69%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 3,33 (s, 3H).

Ejemplo 15B. De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, una mezcla de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- hidroxifenil) urea (0,201 g, 0,73 mmol) del Ejemplo 1A, 4-cloro-7-metoxi-6- (2-metoxietoxi) quinazolina (0,195 g, 0,73 mmol) del paso anterior, y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,261 g, 0,8 mmol) en isopropanol (10 ml) se calentó a 70 ° C durante 7 horas, para proporcionar 1- (5- terc butilisoxazol -3-il) -3- {3- [7-metoxi-6- (2-metoxietoxi) quinazolin-4- iloxi] fenil} urea como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.13 (br and s, 2H), 8.61 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (s,1H), 7.31 (m, 3H), 6,97 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.49 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); LC- MS (ESI) m/z 508 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 15C. El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6B Paso 2 utilizando 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [7-metoxi-6- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} urea y una solución 1,0 M HCl en Et<sub>2</sub>O (1 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [7-metoxi-6- (2-metoxietoxi) quinazolin-4- iloxi] fenil} hidrocloreto de urea como un sólido (0,211 g, 53%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.68 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5.36 (br, 1H), 4,34 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 508 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 16

### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-[7-metoxi-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil)urea

#### [0246]

Ejemplo 16A Paso 1: A DMF (40 ml) se añadió carbonato de potasio potasio (9,1 g, 65,9 mmol) y metil 3-hidroxi-4-metoxibenzoato (10,0 g, 54,9 mmol) y la mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-2-cloroetano (11,0 g, 76,8 mmol) y la mezcla se calentó a 60 ° C durante la noche en cuyo punto se añadió adicionalmente 1- bromo-2-cloroetano (5,5 g, 38,4 mmol) y se continuó calentando durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, se filtró y el sólido se lavó con EtOAc para proporcionar 3- (2- cloroetoxi) -4-metoxibenzoato (4,04 g, 16,6 mmol, 30%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 245 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16A Paso 2: Al ácido acético (42 ml) y al anhídrido acético (8,5 ml) se añadió 3- (2-cloroetoxi) -4-metoxibenzoato (4,0 g, 16,3 mmol) seguido de ácido nítrico 70% (2,8 ml) y la mezcla se calentó a 50 ° C durante 1 hora. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O, se filtró, y se lavó con H<sub>2</sub>O para proporcionar 5- (2-cloroetoxi) -4-metoxi- 2-nitrobenzoato (4,08 g, 14,1 mmol, 86%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.43 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

Ejemplo 16A Paso 3: Al metil 5- (2-cloroetoxi) -4-metoxi-2-nitrobenzoato (4,07 g, 14,1 mmol) bajo argón se añadió 10% de paladio sobre carbono y en EtOAc (150 ml) y MeOH (50 ml). El matraz se purgó con H<sub>2</sub> (g) y se agitó bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró en vacío paraproponar metil 2-amino-5- (2-cloroetoxi) -4-metoxibenzoato (3,61 g, 13,9 mmol, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.20 (s, 1H), 6.52 (br s, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 260 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16A Paso 4: A una solución de metil 2-amino-5- (2-cloroetoxi) -4-metoxibenzoato (3,61 g, 13,9 mmol) en etanol se añadió hidrocloreto de formamida y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 130 ° C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar 6- (2-cloroetoxi) -4-hidroxi-7-metoxiquinazolina (3.05 g, 12,0 mmol, 86%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4,36 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.92 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 255 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16B: El intermedio 6- (2-cloroetoxi) -4-hidroxi-7-metoxiquinazolina del paso anterior (5,0 g, 19,6 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A Paso 2 para proporcionar 4-cloro-6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolina (4,3 g, 15,8 mmol, 80%). LC-MS (ESI) m/z 273 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16C: A una suspensión de carbonato de cesio en THF se añadió 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (2,02 g, 7,3 mmol). Después de agitar durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió el cloruro intermedio (2,0 g, 7,3 mmol) del paso anterior se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (10-50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (2,15 g, 4,2 mmol, 58%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,48 - 7.37 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 5H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 512 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 16D. 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (200 mg, 0,39 mmol) del pasose trató con piperidina (0,116 ml, 1,17 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,39 mmol) y N, N'-diisopropiletilamina (0,78 mmol) en N, N'-dimetilformamida. La mezcla se calentó a 60 ° C durante 56h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y el sólido se filtró y se secó. El sólido crudo se purificó mediante una  
 10 preparación HPLC (columna de fase inversa de fenilhexilo) y el sólido obtenido se trituró con agua (10 ml) y gotas de metanol, después se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (2- (piperidin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (29 mg, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7.37-7,42 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,26-4,30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.40-2.50 (m,4H), 1,48-1,52 (m, 4H), 1,37-1,39 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 561 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17

15 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

20 **[0247]** 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (200 mg, 0,39mmol) del Ejemplo 16C se hizo reaccionar con 4piperidinmetanol (135 mg, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 16D para proporcionar 1 (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6 - (2- (4- (hidroximetil) piperidin-1-il) etoxi) -7- metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (36 mg, 16%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7.37-7,43 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,20-4.50 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 2.74-2.78 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 591 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18

30 Preparación de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (2- (4-metil-piperazin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea

35 **[0248]** 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (200 mg, 0,39 mmol) del Ejemplo 16C se hizo reaccionar con N metil piperazina (0,130 ml, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 16D para proporcionar 1 (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi- 6- (2- (4-metil-piperazin-1- il) etoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (18 mg, 8%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7.37-7,42 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,26-4,30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2,20-2.50 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 576 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 19

40 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

45 **[0249]** Preparado a partir de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (200 mg, 0,39 mmol) del Ejemplo 16C (200 mg, 0,39 mmol) y 1- (2-hidroxietil) piperazina (0,144 ml, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 16D para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il ) -3- (3- (6- (2- (4- (2-hidroxietil) piperazin-1-il) etoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (28 mg , 12%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7.37-7,42 (m, 2H), 7.26 (m,1H), 6,96 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,26-4,35 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.40-3,50 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2,30-2.50 (m, 9H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 606 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 20

55 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

60 **[0250]** Preparado a partir de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (200 mg, 0,39 mmol) del Ejemplo 16C (200 mg, 0,39 mmol) y morfolina (0,102 ml, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 16D para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (2- morfolinoetoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (28 mg, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7.38-7,43 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,30-4,32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.62 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 4H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 563 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 21

65

Preparación de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (3- (4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea**[0251]**

5 Ejemplo 21A Paso 1: A DMF (80 ml) se añadió carbonato de potasio potasio (5,7 g, 41,1 mmol) y metil 3-hidroxi-4-metoxibenzoato (5,0 g, 27,4 mmol). La mezcla se enfrió a 0 ° C y se añadió 1-bromo-3-cloropropano (8,64 g, 57,9 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después de retirar la mayoría de DMF a vacío, el aceite restante se diluyó con H<sub>2</sub>O y se filtró para proporcionar metilo 3- (3- cloropropoxi) -4-metoxibenzoato (6,65 g, 25,8 mmol, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 259 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 21A Paso 2: Metilo 3- (3-cloropropoxi) -4-metoxibenzoato (6,65 g, 25,7 mmol) se hizo reaccionar con ácido nítrico como se describe en el Ejemplo 16A Paso 2 para proporcionar metilo 5- (3-cloropropoxi) -4-metoxi-2-nitrobenzoato (6,70 g, 22,1 mmol, 86%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 2,26 - 2,18 (m, 2H).

15 Ejemplo 21A Paso 3: Se hizo reaccionar metil 5- (3-cloropropoxi) -4-metoxi-2-nitrobenzoato (6,70 g, 22,1 mmol) en EtOAc (100 ml) con H<sub>2</sub> en presencia de 10% de paladio sobre carbono en la forma descrita en el Ejemplo 16A Paso 3 para proporcionar metilo 2-amino-5- (3-cloropropoxi) -4-metoxibenzoato (6,0 g, 22,0 mmol, 99 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,18 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,82-3,71 (m , 8H), 2,14 a 2.6 (m, 2H); LC-MS (ESI) m / z 274 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 21A Paso 4: Se hizo reaccionar metil 2- amino-5- (3-cloropropoxi) -4-metoxibenzoato (6,0 g, 21,9 mmol) en EtOAc ml) con clorhidrato de formamidina en la forma descrita en el Ejemplo 16A Paso 4 para proporcionar 6- (3-cloropropoxi) -4-hidroxi-7-metoxiquinazolina (4,48 g, 16,7 mmol, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 269 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 21A Paso 5: El intermedio 6- (3-cloropropoxi) -4-hidroxi-7-metoxiquinazolina (3,5 g, 13,0 mmol) se hizo reaccionar con POCl<sub>3</sub> en la forma descrita en el Ejemplo 4A Paso 2 para proporcionar 4-cloro-6- (3-cloropropoxi) -7-metoxiquinazolina (3,2 g, 11,2 mmol, 86%). LC-MS (ESI) m/z 287 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 21B: 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea del Ejemplo 1A (1,92 g, 6,97 mmol) y 4- cloro-6- (3-cloropropoxi) -7-metoxiquinazolina del paso anterior (2,0 g, 6,97 mmol) se hicieron reaccionar de la manera descrita en el Ejemplo 16C para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3-cloropropoxi) -7- metoxiquina-zolin-4-iloxi) fenil) urea (2,00 g, 3,8 mmol, 55%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (t, 2H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 526 (M + H)

35 Ejemplo 21C: En un matraz de reacción sellado 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3-cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)urea (200 mg, 0,38 mmol) se disolvió en 3 ml de DMF anhidra, a esta solución se añadió yoduro de tetrabutiammonio (140 mg, 0,38 mmol) seguido de N-metilpiperazina (0,127 ml, 1,14 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 56 horas. Transcurrido este tiempo, se añadieron 10 ml de agua y el sólido resultante se eliminó por filtración. El sólido se purificó por HPLC de fase inversa usando una columna de fase inversa de fenil-hexilo con un 30-50% de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O durante más de 60 minutos. Se concentró el pico apropiado, se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (3- (4-metilpiperazin-1-il) propoxi) quinazolin-4 iloxi) fenil) urea como un sólido que pesa 15,75 mg. <sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,5-2,2 (m, 9H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 590 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 22Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

50 **[0252]** En la forma descrita en el Ejemplo 21C, 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3-cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (200 mg, 0,38 mmol) del Ejemplo 21B se hizo reaccionar con morfolina (99 m L, 1,14 mmol), diisopropiletilamina (199 m L, 1,14 mmol), y yoduro de tetrabutiamonio (140 mg, 0,38 mmol). Después de calentar a 60 ° C durante la noche la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 10 ml de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por HPLC en una columna de fase inversa de fenil-hexilo eluyendo con un gradiente de acetonitrilo / agua de 35-55% durante 60 minutos. El pico principal se recogió, se neutralizó a pH-8 con bicarbonato de sodio saturado by se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron hasta un sólido. El sólido se trituró con 20:1 de metanol y agua y el sólido se separó por filtración y se secó para proporcionar 72 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 2,5-2,35 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,30 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 23

Preparación de 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

5 **[0253]** El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para el Ejemplo 21C, sustituyendo piperidina (0,113 ml, 1,14 mmol) por N-metilpiperazina. El compuesto del título (38,76 mg) se aisló. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.4-2.2 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.5(m, 4H), 1.3 (m, 11H). LC-MS (ESI) m/z 575 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 24

10

Preparación de 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

15 **[0254]** El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para el Ejemplo 21C sustituyendo 4-piperidinmetanol (131 mg, 1,14 mmol) por N-metil piperazina. La purificación se llevó a cabo bajo condiciones idénticas. El compuesto del título (27,3 mg) se aisló. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.1-1.8 (m, 4H), 1.6 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 1.2 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 605 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 25**[0255]** Preparación de 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

25

30 **[0256]** El compuesto del título se preparó usando el procedimiento para el Ejemplo 21 C, sustituyendo 1-metilsulfonylpiperazina (182 mg, 1,14 mmol) por N-metil piperazina. La purificación se llevó a cabo bajo condiciones idénticas. El compuesto del título (52,69 mg) se aisló. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.7 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 654 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Ejemplo 26Preparación de 1-(5-tert-butyl-isoxazol-3-il)-3-(3-{6-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propoxi]-7-metoxi-quinazolin-4-iloxi}fenil)urea

35

40 **[0257]** El compuesto intermedio 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (200 mg, 0,38 mmol) del Ejemplo 21B se trató con tiomorfolina-1,1-dióxido (154 mg, 1,14 mmol), yoduro de tetrabutylamonio (140 mg, 0,38 mmol) y N, N'-diisopropiletilamina (135 mL, 0,76 mmol) en N, N'-dimetiloilformamida (2 ml). La mezcla se calentó a 60 ° C durante 56h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y el sólido se filtró y se secó. El sólido crudo se purificó por medio de una preparación de HPLC (Columna de fase inversa de fenilexilo de fenomenex) y el sólido obtenido se trituró con agua y gotas de metanol, a continuación, se separó por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar 1-(5-tert-butyl-isoxazol-3-il)-3-(3-{6-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propoxi]-7-metoxi-quinazolin-(s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.34 (bs, 4H), 2.93 (bs, 4H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.18 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 625 (M + H)<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 27

50 Preparación de 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0258]**

55 Ejemplo 27A Paso 1: A una solución de 4-(3-cloro-propoxi)-3 éster metílico del ácido-benzoico-metoxi (12 g, 65,8 mmol) y carbonato de potasio (36,3 g, 263 mmol) en DMF (100 ml) se añadió 1-bromo-3-cloro-propano (32,5 ml, 329 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La finalización de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar ácido 4-(3-cloropropoxi)-3-éster metílico del ácido metoxi-benzoico(15 g, 88%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, 1 H), 7.52 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.75 (t, 2H), 2.30 (q, 2H).

60

65 Ejemplo 27A Paso 2: El intermedio del Paso 1 (26,4 g, 102 mmol) se introdujo en ácido acético (185 ml) y se añadió anhídrido acético (15 ml). La solución se enfrió a 0 ° C y se añadió ácido nítrico 90% (15 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 10-15 minutos a temperatura ambiente, después se calentó a 50 0 C durante 3 horas. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio ac., y se concentró para proporcionar el compuesto puro 4-(3-cloro-propoxi) éster metílico del ácido -5-metoxi-2-nitro-benzoico (29,14 g, 94%) como sólido

amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 2,21 (q, 2H).

Ejemplo 27A Paso 3: A una solución del intermedio del Paso 2 (29,14 g, 95,8 mmol) en acetato de etilo: metanol (3:1, 1 l) se añadió 10% Pd / C (3 g). La mezcla se agitó bajo  $\text{H}_2$  durante 12 horas. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. La mezcla de reacción se filtró usando una almohadilla de celite y se lavó con un exceso de acetato de etilo. El filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el éster metilo del ácido metoxi-benzoico 2-amino-4-(3-cloro-propoxi)-5-puro (24,2 g, 94%) como un sólido.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,13 (s, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), LC-MS (ESI)m/z 274 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 27A Paso 4: A una solución del intermedio del Paso 3 (4,2 g, 15,35 mmol) en etanol se añadió clorhidrato de formamida (2,97 g, 36,96 mmol). La mezcla se calentó a 140 ° C en un tubo sellado durante 12 h. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. El precipitado formado se filtró y se lavó con etanol y se secó para proporcionar el compuesto puro 7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-ol (2,32 g, 56%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,93 (brs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 2,23 (t, 2H), LC-MS (ESI)m/z 269 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 27A Paso 5: A una solución del intermedio del Paso 4 (3,00 g, 11,16 mmol) en tolueno (30 ml), en un recipiente de presión, se añadió oxocloruro de fósforo (8 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 5 horas. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se añadió exceso de acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para proporcionar el compuesto puro 4-cloro-7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolina (2,51 g, 78%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,85 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 2,25 (q, 2H). LC-MS (ESI)m/z 287 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 27B: A una solución de (1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- (3-hidroxi-fenil) -urea, 300 mg, 1,089 mmol) del Ejemplo 1A y 4 (4-cloro-7-3-cloro-propoxi)-6-metoxi-quinazolina (343,96 mg, 1,119 mmol), del paso anterior en THF, se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (532,2 mg, 1,63 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 12 horas. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró hasta la sequedad. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto puro 1- (5-terc-butil- isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi)-quinazolin-4-iloxi -6-metoxi] -fenil} -urea, (310 mg, 61%) como un blanco sólido.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,55 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (2, 2H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI)m/z 526 (M+H) $^+$ .

Ejemplo 27C: En un reactor sellado (1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil} -urea del paso anterior (300 mg, 0,57 mmol) se disolvió en 10 ml de DMF seco. A esta solución se añadió amina diisopropiltilamina (220 mg, 1,7 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (210 mg, 0,57 mmol) y morfina (149 mg, 1,7 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 48 horas. Después, la solución se vertió en 100 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano 1-12% sobre 18 volúmenes de columna. Se concentró el pico apropiado, después se disolvió en 13 ml de diclorometano. A esto se añadieron 3 ml de HCl 1 M en éter y la solución se concentró a un sólido. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de metanol y la sal se precipitó mediante la adición de éter. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío para proporcionar el compuesto del título (264 mg).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,7 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,5-7,3 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,04 (s, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,30 (m, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,3 (m, 3H), 1,30 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 577 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 28

### Preparación de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (3- (4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0259]** A una solución de (1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil} -urea (225 mg, 0,427 mmol) del Ejemplo 27B en DMF (3 ml) se añadió N-metil piperazina (0,142 ml, 1,281 mmol) seguido de diisopropiltilamina (0,223 ml, 1,281 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio ( 157,72 mg, 0,427 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante 15 h. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por medio de preparación HPLC (usando una columna de fase inversa de fenil-hexilo se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc /  $\text{H}_2\text{O}$  y el disolvente B = 0,05% HOAc /  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se concentraron las fracciones apropiadas y se siguió con trituración con éter para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (3- (4-metil-piperazin-1-il)propoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (46 mg, 18%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,68 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,55-2,30 (m, 10H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI)m/z 590 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 29

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

5 **[0260]** En la forma descrita en el Ejemplo 28 (1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin 4-iloxi] -fenil} -urea (225 mg, 0,427 mmol) del Ejemplo 27B se hizo reaccionar con piperidin-4-il-metanol (147 mg, 1,281 mmol) para producir 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (3- (4-hidroximetil) piperidin-1-il) propoxi) -6-met oxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (86 mg, 33%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.80 (d, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.65 (d, 2H), 1.30 (s, 10H), 1.15 (m 2H); LC-MS (ESI)m/z 605 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 30Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(hidroximetil)piperazin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

15 **[0261]** A una solución de (1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fe-nil} -urea del Ejemplo 27B (225 mg, 0,427 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 2-piperazin-1-il-etanol (0,157 ml, 1,281 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,223 ml, 1,281 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (157,72 mg, 0,427 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por medio de preparación HPLC (usando una columna de fase inversa de fenil-hexilo se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3- (3- (7- (3- (4- (2-hidroxietil) piperazin-1-il) propoxi) -6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (68 mg, 26%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (brs, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.50-2.25 (m, 12H), 2.00 (m,2H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI)m/z 620 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 31Preparación de 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-{7-[3-(3-(hidrox-pirrolidin-1-il)propoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

30 **[0262]** En la forma descrita en el Ejemplo 28 (1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4 iloxi] -fenil} -urea (225 mg, 0,427 mmol) del Ejemplo 27B se hizo reaccionar con pirrolidin-3-ol (0,103 mL, 1,281 mmol) para producir 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- (3- {7- [3- (3-hidroxi-pirrolidin-1-il) propoxi] -6-metoxi -quinazolin-4-iloxi}-fenil)-urea (16 mg, 4%) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.80-2.30 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.30 (s,9H); LC-MS (ESI) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 32Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin 4-iloxi) fenil) urea

35 **[0263]** En la forma descrita en el Ejemplo 30 (1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil} -urea del Ejemplo 27B (225 mg, 0,427 mmol) se hizo reaccionar con azina 1-metanosulfonil-piper- (140,2 mg, 0,854 mmol) para producir 1- (5-terc-butilisoxazol- 3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (3- (4- (metil sulfonil) piperazin-1-il)propoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (51mg, 18%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.15 (m, 5H), 2.88 (s, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 654 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 33Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(3-(hidroxipirrolidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4 iloxi)fenil)urea

40 **[0264]** Una solución agitada de (1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil} -urea del Ejemplo 27B (102 mg, 0,194 mmol), (S) -3-pirrolidinol (51 mg, 0,582 mmol), N, N -diisopropil-etilamina (75 mg, 0,582 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (71 mg, 0,194 mmol) en N, N-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 60°C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una preparación de HPLC (usando una columna de fase inversa-fenil hexilo, se eluyó con gradiente de disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN y el disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O). Las fracciones combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de 20% de metanol en diclorometano (2 x 50 ml). La concentración bajo presión reducida

proporcionó (S) -1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (3- (3-hidroxi-pirrolidin-1-il) propoxi) -6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (16 mg, 14%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (brs, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.34-4.40 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.67-2.68 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 34

#### Preparación de (R)-1-(5-terc-Butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0265]** (1-(5-Tert-butyl-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(3-cloro-propoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-urea (210 mg, 0,4 mmol) del Ejemplo 27B se trató con (R) - (+) - 3-pirrolidinol (65 mL, 0,8 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (148 mg, 0,4 mmol) y N, N'-diisopropiletilamina (69 mL, 0,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante una 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (4 mL) y la precipitación de sólido se separó por filtración y se secó. El residuo sólido se purificó por medio de una preparación de HPLC (columna de fase inversa de fenilhexilo). El sólido obtenido se trituró con agua para proporcionar (R) -1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (3- (3-hidroxi-pirrolidin-1-il) propoxi) -6 - metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (37,76 mg, 16%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,31-4,20 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,40-2,19 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,67-1,4 (m, 1H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 35

#### Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0266]**

Ejemplo 35A Paso 1: A una solución de 3 éster metílico de ácido benzoico metílico 4-hidroxi- (10 g, 54,8 mmol) y carbonato de potasio (22,75 g, 164,4 mmol) en DMF (100 mL) se añadió 1-bromo-3-cloro-propano (32,5 mL). La mezcla se calentó a 70 ° C durante 3 h y se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar ácido 4- (2-cloroetoxi) -3-éster metílico del ácido metoxi-benzoico (15 g, 97%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,90 (m, 8H).

Ejemplo 35A Paso 2: El producto intermedio 4- (2-cloro-etoxi) -3-éster metílico de ácido metoxi-benzoico del ácido (2,7 g, 11,03 mmol) se introdujo en ácido acético (30 mL) y se añadió anhídrido acético (6 mL). La solución se enfrió a 0 ° C y se añadió ácido nítrico 90% (2 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 10-15 minutos a temperatura ambiente, después se calentó a 50°C durante 2h. La finalización de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre hielo picado. El precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar 4- (2-cloro-etoxi) -5-metoxi-éster metílico del ácido 2-nitro-benzoico puro (2,73 g, 85%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,10-3,90 (m, 5H), 3,80 (m, 3H).

Ejemplo 35A Paso 3: A una solución de 4- (2-cloro-etoxi) se añadió -5-metoxi-2-nitro-benzoico éster metílico del ácido (2,7 g, 9,32 mmol) en acetato de etilo (30 mL) 10% Pd / C (405 mg) y la mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> durante 12 h. La finalización de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se filtró usando una almohadilla de celite y se lavó con exceso de acetato de etilo y se evaporó a sequedad para proporcionar el puro 2-amino-4- (2-cloro-etoxi) -5- metoxi-benzoico éster metílico del ácido (2,40 g, 99%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,15 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), LC-MS (ESI) m/z 260 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 35A Paso 4: A una solución de 2-amino-4- (2-cloro-etoxi) éster -5-metoxi-benzoico metílico del ácido (2,4 g, 9,24 mmol) en etanol se añadió hidrocloreuro de formamida (2,97 g, 36,96 mmol). La mezcla se calentó a 135 ° C en un tubo sellado durante 8 h. El precipitado formado se filtró y se lavó con etanol y se secó para dar el compuesto puro 7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-ol (2,25 g, 96%) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), LC-MS (ESI) m/z 255 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 35A Paso 5: A una solución de 4-cloro-7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolina 4-cloro-7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolina (3,00 g, 11,77 mmol) en tolueno (25 mL) en un recipiente de presión se añadió fósforo oxiclórico (5 mL) y la mezcla se calentó a 125 ° C durante 5 h. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se añadió exceso de acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y luego se concentró para proporcionar el compuesto puro 4-cloro-7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolina (2,5 g, 78%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,95 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 273 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 35B: A una solución de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxi-fenil) -urea, 300,13 mg, 1,098 mmol) del Ejemplo 1A y (4-cloro-7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolina del paso anterior (300 mg, 1,098 mmol) en THF se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (532,7 mg, 1,64 mmol), y la mezcla se calentó a 50 ° C durante 12 h. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con agua

y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto puro 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil} urea (525 mg, 93%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.00 (m, 5H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 512 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 35C: A una solución de 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil} -urea del Ejemplo 35B (225 mg, 0,439 mmol) en DMF (3 ml) se añadió morfolina (114,86 mg, 1,318 mmol) seguido de diisopropiltilamina (0,229 ml, 1,318 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (162,3 mg, 0,439 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 600°C durante 3 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por medio de preparación HPLC (usando una columna de fase inversa de fenil-hexilo fenomenex se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc /  $\text{H}_2\text{O}$  y el disolvente B = 0,05% HOAc /  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-morfolinoetoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (51 mg, 21%) como un blancosólido.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.60-7.35 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.45 (s,1H), 4,32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 4H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 563 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### Ejemplo 36

#### Preparación de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2- (4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

[0267] A una solución de 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil} -urea del Ejemplo 35B (225 mg, 0,439 mmol) en DMF (3 ml) se añadió N-metil piperazina (0,146 ml, 1,317 mmol) seguido de diisopropiltilamina (0,229 ml, 1,317 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (162,15 mg, 0,439 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 600°C durante 2 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa Fenomenex fenilhexilo y se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc /  $\text{H}_2\text{O}$  y el disolvente B = 0,05% HOAc /  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2- (4-metil-piperazin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (21 mg, 8%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.82-2,25 (m, 10H), 2,15 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 576 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### Ejemplo 37

#### Preparación de 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-{7-[2-(4-(hidroximetil-pirrolidin-1-il)etoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

[0268] 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-urea desde el Ejemplo 35B (225 mg, 0,427 mmol) y piperidin-4-il-metanol (0,103 ml, 1,281 mmol) se hicieron reaccionar de la manera descrita en el Ejemplo 36 para dar 1 (5-terc-butil-isoxazol-3 il) -3- (3- {7- [2- (4-hidroximetil-piperidin-1-il) etoxi] -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil) -urea (41 mg, 16%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.45 (brs, 1H), 4,30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,25 (s, 10H), 1,15 (m, 2H); LC- MS (ESI) m/z 591 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### Ejemplo 38

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

[0269]1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-urea del Ejemplo 35B (225 mg, 0,427 mmol) y 2-piperazin-1-il-etanol (0,161 ml, 1,317 mmol) se hicieron reaccionar de la manera descrita en el Ejemplo 36. 1 (5-terc-Butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (2- (4- (2-hidroxietil) piperazin-1-il) etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (33 mg, 13%) se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.70 (brs, 1H), 9.25 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.85,2,30 (m, 12H), 1,25 (m, 9H); LC-MS (ESI) m/z 606 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### Ejemplo 39

#### Preparación de 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-{7-[2-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-fenil)-urea

[0270] A una solución de 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] -fenil} -urea del Ejemplo 35B (225 mg, 0,439 mmol) en DMF (3 ml) se añadió tiomorfolina-1,1-dióxido (178 mg, 1,317 mmol)

seguido de diisopropiltilamina (0,229 ml, 1,317 mmol) y tetrabutilamonio yoduro (162,15 mg, 0,439 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción bruta se purificó por medio de HPLC preparativa (columna de fase inversa usando-fenil hexilo de eluyente con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- (3- {7- [2- (1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il) -etoxi]-4-iloxi -6-metoxi-quinazolin} -fenil) -urea (29 mg, 11 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80-9.15 (brs, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 8H), 2.60 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 611 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 40

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

### 15 **[0271]**

Ejemplo 40A Paso 1: A 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (1,0 g, 6,0 mmol) en 2,5 M de NaOH (aq) (10 ml) a 100 ° C se le añadió 35% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12 ml) gota a gota durante 10 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La solución se acidificó con 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío para dar ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico (1,03 g, 5,63 mmol, 94%). LC-MS (ESI) m/z 182 (M - H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 40A Paso 2: A MeOH (125 ml) se añadió ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico (1,02 g, 5,6 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de tionilo (~ 4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío, se reconcentró dos veces a partir de MeOH, se disolvió en EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para dar metil 5-hidroxi-2-nitrobenzoato (1,09 g, 5,5 mmol, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,38 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.82 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 196 (M - H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 40A Paso 3: A metil 5-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (1,08 g, 5,5 mmol) en DMF (50 ml) se añadió carbonato de potasio (1,52 g, 11 mmol) seguido de 1-bromo-2-metoxietano (1,55 mL, 16,4 mmol) y la mezcla se calentó 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en columna (12- 100% EtOAc / hexanos) para dar 5- (2-metoxietoxi) -2-nitrobenzoato de metilo (1,08 g, 4,2 mmol, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.29 (dd, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (dd, 2H), 3.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 256 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 40A Paso 4: A metilo se añadió 5- (2-metoxietoxi) -2-nitrobenzoato de metilo (1,08 g, 4,2 mmol) en atmósfera de argón se añadió 10% de paladio sobre carbono y MeOH (20 ml). El matraz se lavó abundantemente con H<sub>2</sub> (g) y se agitó bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar metil 2-amino-5- (2-yetoxi methox-) benzoato de metilo (964 mg, 4,2 mmol, 100%). LC-MS (ESI) m/z 226 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 40A Paso 5: A metil 2-amino-5- (2-metoxietoxi) benzoato de metilo (964 mg, 4,2 mmol) en EtOH absoluto (25 se añadió clorhidrato de formamidina (1,4 g, 17,2 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 130 ° C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dar 4-hidroxi-6- (2-metoxietoxi) Zoline quina- (871 mg, 4,0 mmol, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.42 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.21 (dd, 2H), 3.70 (dd, 2H), 3.32 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 221 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 40A Paso 6: 4-hidroxi-6- (2-metoxietoxi) quinazolina (870 mg, 3,9 mmol) se hizo reaccionar con POCl<sub>3</sub> como se describe en el Ejemplo 4A Paso 2 para proporcionar 4-cloro-6- (2-metoxietoxi) quinazolina (662 mg, 2,8 mmol, 71%). LC-MS (ESI) m/z 239 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 40B: El compuesto del título se preparó a partir de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea a partir del Ejemplo 1A (138 mg, 0,5 mmol) y 4-cloro-6- (2-metoxietoxi) quinazolina del Ejemplo 40A Paso 5 (119 mg, 0,5 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 16C. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (25- 100% EtOAc / hexanos) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (45 mg, 0,094 mmol, 20%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M + H)<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo 41

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

### 60 **[0272]**

Ejemplo 41 A Paso 1: A DMF (80 ml) se añadió carbonato de potasio (5,7 g, 41,1 mmol) y metil 3-hidroxi-4-metoxibenzoato (5,0 g, 27,4 mmol). La mezcla se enfrió a 0 ° C y 1-bromo-3-cloropropano (8,64 g, 57,9 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después de retirar la mayor parte de la DMF a vacío, el aceite restante se diluyó con H<sub>2</sub>O y se filtró para proporcionar 3- (3-cloropropoxi) -4-metoxibenzoato de metilo (6,65 g, 25,8 mmol, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-

$\delta$  7,61 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 259 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 41A Paso 2: De la manera descrita en el Ejemplo 16A Paso 2 3- (3-cloropropoxi) -4-Zoate metoxiben- (6,65 g, 25,7 mmol) se hizo reaccionar con ácido nítrico para dar 5- (3-cloropropoxi) -4-metoxi- 2-nitrobenzoato (6,70 g, 22,1 mmol, 86%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 2,26 - 2,18 (m, 2H).

10 Ejemplo 41A Paso 3: De la manera descrita en el Ejemplo 16A Paso 3, 5- (3-cloropropoxi) se hizo reaccionar -4-metoxi-2- nitrobenzoato de metilo (6,70 g, 22,1 mmol) en EtOAc (100 ml) con 10% de paladio sobre carbono como se describe en el Ejemplo 16A Paso 3 para proporcionar 2-amino-5- (3-cloropropoxi) -4-metoxibenzoato de metilo (6,0 g, 22,0 mmol, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,18 (s, 1H), 6,49 (br s, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,82 - 3,71 (m, 8H), 2,14 - 2,06 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 274 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 41A Paso 4: De la manera descrita en el Ejemplo 16A Paso 4, metil 2-amino-5- (3-cloropropoxi) -4-metoxibenzoato de metilo (6,0 g, 21,9 mmol) en EtOAc del paso anterior se hizo reaccionar con clorhidrato de formamida como en el Ejemplo 16A Paso 4 para proporcionar 6- (3-cloropropoxi) -4-hidroxi-7-metoxiquinazolina (4,48 g, 16,7 mmol, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,10 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 269 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 41B Paso 1: A N, N-dimetilformamida (40 ml, purgado con argón) se añadió carbonato de cesio (1,43 g, 4,4 mmol) y 6- (3-cloropropoxi) -4-hidroxi-7-metoxiquinazolina del paso anterior (1,08 g, 4,0 mmol), en cuyo punto se burbujeó metanotiol (g) en la reacción durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos adicionales, se vertió en H<sub>2</sub>O y se filtró para proporcionar 4-hidroxi-7-metoxi-6- (3- (metil-tio)propoxi) quinazolina (877 mg, 3,13 mmol, 78%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,07 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 281 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 41B Paso 2: Al diclorometano (20 ml) a 0°C se le añadió 4-hidroxi-7-metoxi-6- (3- (metiltio) propoxi) quinazolina (870 mg, 3,1 mmol) seguido de ácido 3-cloroperbenzoico (2,7 g, 15,7 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos, se diluyó con DCM, y se filtró para proporcionar 4-hidroxi-7-metoxi-6- (3- (metilsulfonil) propoxi) quinazolina (710 mg, 2,28 mmol, 73%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,07 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 313 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 41B Paso 3: El intermedio 4-hidroxi-7-metoxi-6- (3- (metilsulfonil) propoxi) quinazolina (700 mg, 2,24 mmol) del paso anterior se hizo reaccionar con POCl<sub>3</sub> en la forma descrita en el Ejemplo 4A Paso 2 para proporcionar 4-cloro-7-metoxi-6- (3- (metilsulfonil) propoxi) quinazolina (480 mg, 1,45 mmol, 65%). LC-MS (ESI) m/z 331 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 41C: 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea (124 mg, 0,45 mmol) del Ejemplo 1A se trató con carbonato de cesio (294 mg, 0,90 mmol) en tetrahidrofurano de anhidro (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 4-cloro-7-metoxi-6- (3- (metilsulfonil) propoxi) quinazolina del anterior paso (149 mg, 0,45 mmol) se añadió a la suspensión y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla en bruto se recogió en acetato de etilo/agua y se extrajo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de preparativa HPLC (columna de fase inversa de fenilhexilo) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (3- (metilsulfonil) pro-poxi) quinazolin-4-iltio) fenil)urea (10,3 mg, 0,45 mmol, 4%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,64 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,29-3,27 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 570 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42

45 Preparación de 1- (3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3- (3- (7-metoxi-6- (3- (metilsulfonil-1-il)propoxi)quinazolin-4-ilo)fenil)urea

#### [0273]

50 Ejemplo 42A Paso 1: Preparado a partir de acetato de 2-isobutirato (10 g, 74,62 mmol) de acuerdo con el método descrito para 4-metil-3-oxopentanitrilo en el Ejemplo 122A Paso 1, para proporcionar 4-fluoro-4-metil-3-oxopentanitrilo como un aceite amarillo (8 g, 83%) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,82 (s, 2H), 1,54 (d, J = 21 Hz, 6H).

55 Ejemplo 42A Paso 2: Preparado a partir de 4-fluoro-4-metil-3-oxopentanitrilo (6 g, 47 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-isopropilisoxazol-5-amina en el Ejemplo 122A Paso 2, para proporcionar 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-amina en forma de un sólido amarillo claro (4,83 g, 71%) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,19 (s, 1H), 4,48 (brs, 2H), 1,68 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 145 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 42A Paso 3: Preparado a partir de 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-amina (4,83 g, 33,54 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbamato en el Ejemplo 122A Paso 3, para proporcionar fenilo 3- (2- fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato como un sólido incoloro (6,04 g, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,80 (brs, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 1,74 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 265 (M + H)<sup>+</sup>.

65 Ejemplo 42B: A THF (10 ml) se añadió fenil 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato del paso anterior (500 mg, 1,9 mmol), 3-aminofenol (207 mg, 1,9 mmol) y dimetilaminopiridina (60 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante la

noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10 - 50% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 1- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) -3- (3-hidroxifenil) urea (390 mg, 1,4 mmol, 74%). LC-MS (ESI) m/z 280 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 42C: El compuesto del título se preparó a partir de 1- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) -3- (3-hidroxifenil) urea (84 mg, 0,3 mmol) y 4-cloro-7-metoxi-6- (3- (metilsulfonyl) propoxi) quinazolina del Ejemplo 41B Paso 1 (76 mg, 0,23 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16C . El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 - 100% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 1- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) -3- (3- (7- metoxi-6- (3- (metilsulfonyl) propoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (81 mg, 0,14 mmol, 61%).  
 10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,42 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 1,66 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 574 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 43

15 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7-(2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0274]**

20 Ejemplo 43A: 7- (benciloxi) quinazolin-4 (3H) -ona (5 g, 19,8 mmol) se trató con cloruro de tionilo (50 ml) y N anhidro, N'-dimetilformamida (0,5 ml) y se calentó a 80 ° C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano, se enfrió a 0 ° C y se ajustó el pH a básico (pH = 8) con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, el agua se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos combinados, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 7- (benciloxi) -4-cloroquinazolina (4,75 mg, 89%), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.13 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97-7.46 (m, 4H), 7,46-7.35 (m, 4H), 5.35 (s, 2H); LC-MS (ESI) m/z 271 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 43B Paso 1: Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo, 41C, 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea (1,02 g, 3,7 mmol) del Ejemplo 1A se hizo reaccionar con 7- (benciloxi) -4-cloroquinazolina (1 g, 3,7 mmol) y carbonato de cesio (24 g, 7,4 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (10 ml) y la mezcla se calentó a 50 ° C durante la noche. El producto bruto se trituró con diclorometano para dar 1- (3- (7- (benciloxi) quinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (5-terc-butilisoxazol-3-il) urea (725 mg, 38%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7,57-7.38 (m, 9H), 7.28 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 510 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 43B Paso 2: 1- (3- (7- (benciloxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5-terc-butilisoxazol-3-il) urea (725 mg, 1,42 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (7 ml) y se calentó a 85 ° C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo/agua. La solución se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (pH = 8) y la capa orgánica se separó. Después de múltiples extracciones de la fase acuosa con acetato, las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido se trituró con acetato de etilo para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-hidroxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (358 mg, 60%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 6,97 (d, 1H) 6,49 (s, 1H), 1,27 (s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 420 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 43B Paso 3: 1- (5-terc-Butilisoxazol-3-il) -3- (3- (4-iloxi-7-hidroxiquinazolin) fenil) urea (126 mg, 0,3 mmol) se trató con carbonato de cesio (117 mg, 0,36 mmol) en anhidro N, N'-dimetilformamida (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-Bromoetilmetil éter (50 mg, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante toda la noche. El carbonato de cesio se separó por filtración y el residuo se purificó mediante preparativa HPLC (columna de fase inversa de fenilhexilo) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (2-metoxietoxi) quina- Zolin-4-iloxi) fenil) urea (21,16mg , 15%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41-7.38 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3.76 (bs, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 44

55 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfonyl)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

#### **[0275]**

60 Ejemplo 44A Paso 1: A DMSO (2,75 ml, 38,3 mmol) se añadió 3-aminotiofenol (4,07 ml, 38,3 mmol) y la mezcla se calentó a 90 ° C durante 4 horas y después se vertió en HCl 6N (40 ml). El amarillo sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3,3'-disulfanediildianilina-xHCl (6,7 g, 17 a 23 mmol). LC-MS (ESI) m/z 249 (M + H)<sup>+</sup>.

65 Ejemplo 44A Paso 2: A DMF (50 ml) se añadió trietilamina (10 ml), 3,3'-disulfanediildianilina-xHCl (1,98 g) y 5-terc-butil-3-isocianatoisoxazole (1,81 g, 11 mmol), y la mezcla se calentó a 50 ° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron

con cromatografía de columna (25 - 100% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 1,1'- (3,3'-disulfanediilbis (3,1-fenileno)) bis (3- (5-terc-butilisoxazol-3-il) urea) (2,2 g, 3,8 mmol). LC-MS (ESI) m/z 581 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 44A Paso 3: Al ácido acético glacial (40 ml) se añadió 1,1'- (3,3'-disulfanediilbis (3,1-fenileno)) bis (3- (5-terc-butilisoxazol-3-il) urea) (2,2 g, 3,8 mmol) y polvo de zinc (1,24 g, 19 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y el AcOH se decantó y se concentró. El sólido bruto se trató con ultrasonidos en una solución acuosa 1N de NaHSO<sub>4</sub>, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía en columna (15 - 50% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea (1,08 g, 3,7 mmol, 49%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 -7.09 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 291 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 44B: A una suspensión de hidruro de sodio (11 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) enfriada a 0 ° C, se añadió 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea del paso anterior (117 mg, 0,40 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se agitó a 0 ° C durante 30 minutos. A esta suspensión, se añadió 4- cloro-7-metoxi-6- (3- (metilsulfonil) propoxi) quinazolina del Ejemplo 41B Etapa 1 (133 mg, 0,40 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 ° C y lentamente se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h adicional, la mezcla se recogió en acetato de etilo / agua y se extrajo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC (columna de fase inversa de fenilhexilo) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- metoxi-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil) urea (10,30 mg, 4%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.73 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53-7.27 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.35 (2H), 3.07 (s, 3H), 2.28 (bs, 2H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 586 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 45

25 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

30 **[0276]** 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (223 mg, 0,83 mmol) se trató con carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano de anhidro (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 4-cloro-7-metoxi-6- (2-metoxietoxi) quinazolina (149 mg, 0,45 mmol) del Ejemplo 15A se añadió a la suspensión y la mezcla se calentó a 50 ° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (acetato de acetona diclorometano 1:1) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (2-metoxi-6-w-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (218 mg, 50%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52-7.27 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 524 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 46

40 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0277]** A una suspensión de hidruro de sodio (53 mg, 2,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió el tiol descrito en el Ejemplo 44A (582 mg, 2,0 mmol), preparado como se ha descrito previamente, y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que la evolución del gas cesó.

45 Después de 30 minutos adicionales de agitación, se añadió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (448 mg, 2,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la reacción se concentró al vacío. El sólido resultante se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con sat. acuoso NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (25-100% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea como un sólido blanco. El compuesto se disolvió en EtOAc (5 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,2 ml, 0,8 mmol) se añadió. La mezcla se sometió a ultrasonidos, se agitó y se concentró al vacío para proporcionar el producto (300 mg, 0,58 mmol, 29%) como mono-clorhidrato. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.74 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 480 (M + H)<sup>+</sup>.

55 Ejemplo 47

Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6,7- difluoroquinazolin-4-iltio)fenil)urea

60 **[0278]** El compuesto del título se preparó a partir de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (87 mg, 0,3 mmol) y 4-cloro-6 , 7-difluoroquinazoline (60 mg, 0,3 mmol) del Ejemplo 4A Paso 2 como se describe en el Ejemplo 46 para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6,7-difluoroquinazolin-4 - iltio) fenil) urea (50 mg, 0,11 mmol, 37%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.61 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (dd; 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M + Na)<sup>+</sup>.

65 Ejemplo 48

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

5 **[0279]** El compuesto del título se preparó a partir de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (116 mg, 0,4 mmol) y 4-cloro-7 -metoxiquinazolina (78 mg, 0,4 mmol) como se describe en el Ejemplo 46 y su sal clorhidrato correspondiente se preparó como se describe en el Ejemplo X4 Paso 2 para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3- il) -3- (3- (7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea como mono-hidrocloruro (143 mg, 0,30 mmol, 75%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.77 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 -7.42 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 4915 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

20 **[0280]** El compuesto del título se preparó a partir de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (87 mg, 0,3 mmol) y 4-cloro-6 -metoxiquinazolina (59 mg, 0,3 mmol) como se describe en el Ejemplo 46 y su correspondiente sal clorhidrato se preparó como se describe en el Ejemplo 4B Paso 2 para proporcionar 1- (5-il-terc-3- butilisoxazol) -3- (3- (6-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea como mono -hidrocloruro (76 mg, 0,15 mmol, 50%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 50Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea

30 **[0281]** Una mezcla de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrita en el Ejemplo 44A (0,146 g 0,5 mmol), 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina del Ejemplo 6B Paso 1 (0,12 g, 0,5 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,161 mg, 0,5 mmol) en isopropanol (10 ml) se calentó a 70° C durante 7 horas. Se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en gel de sílice 0-25 % de EtOAc/hexano como eluyente para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- (7-cloro-3-hidroxi-fenil) urea como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.3 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.25 (1H), 5.91 (s, 1H), 4.29 (q, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.58 (t, 3H), 1.32 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5140 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(6,7-dietoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea

45 **[0282]** Como se ha descrito en el Ejemplo 50 el compuesto intermedio 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (0,117 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con 4-cloro- 6,7-dietoxiquinazolina (0,101 g, 0,4 mmol) del Ejemplo 1,45 (m, 6H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 508 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 52Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil]hidro cloruro de urea

50 **[0283]**

Ejemplo 52A: Como se ha descrito en el Ejemplo 50, el compuesto intermedio 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (0,105 g, 0,36 mmol) se hizo reaccionar con 4-cloro-6-metoxi 7- (2-metoxietoxi) quinazolina del Ejemplo 7A (0,134 g, 0,5 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,325 g, 1 mmol) en isopropanol (8 ml) a 70° C durante 4 horas, para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio] fenil} urea como sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (m 1H), 6.49 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

60 Ejemplo 52B: A 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-iltio-4] fenil} urea se añadió HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O solución de (2 eq.) de la manera descrita en el Ejemplo 6B Paso 2 para proporcionar 1- (5- terc butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin 4-iltio] fenil} urea como sólido (0,16 g, 80%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 524 (M + H)<sup>+</sup>.

65

Ejemplo 53Preparación de 1-{3-[6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio] fenil} -3- (5- terc butilisoaxazol-3-il)clorhidrato de urea5 **[0284]**

Ejemplo 53A: Como se ha descrito en el Ejemplo 50, una mezcla del compuesto intermedio 1- (5-terc-butylisoaxazol-3-il) -3- (3-tofenil mercaptanos) urea descrito en el Ejemplo 44A (0,117 g, 0,4 mmol), 4-cloro 6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolina (0,125 g, 0,4 mmol) del Ejemplo 12A, y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,20 g, 0,6 mmol) en isopropanol (5 ml) se calentó a 90 ° C durante la noche, para así obtener 1- {3- [6,7-bis ( 2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio] fenil} -3- (5- terc -butylisoaxazol-3-il) urea como sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (dd 1H), 6.49 (s, 1H), 4.34 (m 4H), 3.78 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

Ejemplo 53B: Como se ha descrito en el Ejemplo 6B Paso 2, a una solución de 1- {3- [6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolina-4-iltio] fenil} -3- (5- terc -butylisoaxazol-3-il) urea en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH se añadió una solución HCl 1,0 M / Et<sub>2</sub>O (2 ec.), para proporcionar 1- {3- [6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio] fenil} -3- (5- terc -butylisoaxazol-3-il) clorhidrato de urea como un sólido (0,098 g, 40%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 568 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 54Preparación de 1- (5- terc -butylisoaxazol-3-il)-3-[3-(7,8 dihidro-([1,4] dioxino [2,3-g] quinazolin-4-iltio 7,8-dihidro-) fenil 3-] clorhidrato de urea25 **[0285]**

Ejemplo 54A: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, una mezcla del compuesto intermedio 1- (5-terc-butyl-isoaxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (0,105 g, 0,36 mmol), 4-cloro-7,8-dihidroxitamina dro- [1,4] dioxino quinazolina [2,3-g] descrito en el Ejemplo 14A (0,111 g, 0,5 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,326 g, 1 mmol) en isopropanol (7 ml) se calentó a 60 ° C durante 2 horas, para proporcionar 1- (5- terc -butylisoaxazol-3-il) -3- [3- (7,8-dihidro- [1,4] di - oxino [2,3-g] quinazolin-4-iltio] fenil) urea como un sólido.

Ejemplo 54B: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6B Paso 2, a una solución de 1-(5-tert-butylisoaxazol-3-il) -3- [3- (7,8-dihidro- [1,4] dioxino [2,3-g] quinazolin -4-iltio) fenil] urea en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH se añadió un asolución 1,0 M HCl / Et<sub>2</sub>O para proporcionar 1- (5- terc -butylisoaxazol-3-il) -3- [3- (7,8-dihidro- [1,4] dioxino [2,3-g] quinazolin 4-iltio) fe-nil]hidrocloruro de urea como sólido (0,113 g, 61%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.47 (m, 4H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 55Preparación de 1-(5-tert-butylisoaxazol -3-il)-3-{3-[7-metoxi-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iltio)quinazolin-4-iloxi]fenil} urea

45 **[0286]** De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50, una mezcla del compuesto intermedio (5 il-terc-butylisoaxazol-3-) 1- 3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (0,204 g, 0,7 mmol) , 4-cloro-7-metoxi-5-(tetrahidro 2H-piran-4-iloxi) quinazolina del Ejemplo 94A (0,212 g, 0,72 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,326 g, 1 mmol) en isopropanol (10 ml) se calentó a 60°C durante 4 horas, para proporcionar 1- (5- terc butylisoaxazol-3-il) -3- {3- [7-metoxi-5- (tetrahidro-2H-piran -4-iloxi-quinazolin-4-iltio)fenil]urea como sólido (0,086 g, 22%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.3 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.78 (m 1H), 4.18 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 550 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 56Preparación de 1-(5-tert-butylisoaxazol -3-il)-3-(3-(6- etoxi-7- metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

60 **[0287]** En un recipiente de reacción sellado, -3- (3-mercaptofenil) urea 1- (3-il-5-terc-butylisoaxazol) descrito en el Ejemplo 44A (333 mg, 1,14 mmol) se disolvió en 11 ml de THF. A esta solución se añadió carbonato de cesio (447 mg, 1,37 mmol), y la solución se agitó durante 30 minutos. Al final de este tiempo 4-cloro-6-etoxi-7-metoxiquinazolina (273 mg, 1,14 mmol) del Ejemplo 10A y la reacción se calentó a 50 ° C durante 48 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo / diclorometano como gradiente a 0-50% durante 75 minutos. La concentración del pico principal proporcionó el compuesto del título (374 mg, rendimiento 66,5%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55-7.25 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.47 (m, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>

65

Ejemplo 57Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea5 **[0288]**

10 Ejemplo 57A: El intermedio 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (1,01 g, 3,5 mmol) se hizo reaccionar con 4-cloro-6- (3-cloropropoxi) -7-metoxiquinazolina (1,0 g, 3,5 mmol) a partir del Ejemplo 21 A Paso 5 como se describe en el Ejemplo 46 para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3-cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (1,69 g, 3,12 mmol, 89%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 542 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 57B: La urea del paso anterior (200 mg, 0,37 mmol) se trató con piperidina (109 mL, 1,11 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (136 mg, 0,37 mmol) y N, N'-diisopropiletilamina (129 mL, 0,74 mmol) en N, N'-dimetilformamida (3 mL). La mezcla se calentó a 60 ° C durante 56h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) y el sólido se filtró y se secó. El sólido bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna de fase inversa de fenilhexilo) y el sólido obtenido se trituró con agua (10 mL) y gotas de metanol, a continuación, se filtró y se secó bajo alto vacío para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (3- (piperidin-1-il) pro- poxi) quinazolin 4- iltio) fenil) urea (24,05 mg, 11%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,51-2,36 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,51-1,49 (m, 4H), 1,39-1,38 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 591 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 58

25 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

30 **[0289]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57B usando 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3- cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iltio ) fenil) urea del Ejemplo 57B (200 mg, 0,37 mmol) y 4- piperidinemetanol (127 mg, 1,11 mmol) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3- (4- (hidroximetil) piperidin-1-il) pro-poxi) -7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (35,75 mg, 58%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,64 (d, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,16-1,12 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 621 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 59Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

40 **[0290]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57B usando 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3- cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea del Ejemplo 57B (200 mg, 0,37 mmol) y N-metil piperazina (123 mL, 1,11 mmol) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol -3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (3- (4-metil- piperazin-1-il) pro- poxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (15,75 mg, 7%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 10H), 2,14 (s, 3H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 606 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 60

50 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio) fenil) urea

55 **[0291]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57B usando 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3- cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iltio ) fenil) urea del Ejemplo 57B (200 mg, 0,37 mmol) y 4- piperidinemetanol (182 mg, 1,11 mmol) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- metoxi-6-(3-(4- (metilsulfonil)piperazin 1-il)propoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (54,17 mg, 22%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51-7,26 (m, 5H), 6,49 (s, 1H), 4,22 (bs, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,14 (s, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 670 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 61Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(hidroximetil)piperazin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

65 **[0292]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57B usando 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3- cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4- iltio) fenil) urea del Ejemplo 57B (200 mg, 0,37 mmol) y 1-(2-

hidroxie-til) piperazina (136 m L, 1,11 mmol) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3- (4- (2-hidroxi-til) piperazin-1 - il) propoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (17,86 mg, 7%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.62 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,65-7.36 (m, 5H), 6,49 (s, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.70-3.19 (m,6H), 2.50-2,29 (m, 8H), 1,98 (bs, 2H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 636 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 62

#### 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-{6-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)propoxi]-7-metoxi-quinazolin-4-isulfanil}fenil)urea

**[0293]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57B usando 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3- cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4- iltio) fenil) urea del Ejemplo 57B (200 mg, 0,37 mmol) y tiomorfolina 1,1-dióxido (150 mg, 1,11 mmol) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- {6- [3- (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il) -Pro- poxi] -7-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil} -fenil) -urea (54,51 mg, 23%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,52-7.27 (m, 5H), 6,49 (s, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.11 (bs, 4H), 2.95 (bs, 4H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 641 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 63

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0294]** En la forma descrita en el Ejemplo 21C 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3-cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea del Ejemplo 57B (200 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con morfolina (96 m L, 1,11 mmol), amina diisopropiletilamina (193 m L, 1,11 mmol), y yoduro de tetrabutilamonio (136 mg, 0,37 mmol). Las etapas de purificación y aislamiento proporcionaron 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- ((3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-iltio) fenil)-6- 7-metoxi) urea (49 mg, 22 % rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7,48 (s, 1H),7,55-7.25 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2.5-2,35 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z 593 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 64

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfoni)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0295]** A una suspensión de hidruro de sodio (11 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se enfrió a 0 ° C, se añadió el compuesto 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3 -mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (117 mg, 0,40 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se agitó a 0 ° C durante 30 minutos. A esta suspensión 4-cloro--metoxi-6- (3- (metilsulfoni) propoxi) se añadió quinazolina del Ejemplo 41B Etapa 1 (133 mg, 0,40 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 ° C y lentamente se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h adicional, la mezcla se recogió en acetato de etilo / agua y se extrajo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa ( columna de fase inversa de Fenomenex fenilhexilo) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (3- (metilsulfoni) propoxi) quinazolin-4-ilt-io) fenil) urea (10,30 mg, 4%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.73 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,53-7.27 (m, 5H), 6,49 (s, 1H), 4,32 (bs, 2H), 4.01 (s, 3H), 3,35 (2H), 3.07 (s, 3H), 2,28 (bs, 2H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 586 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 65

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-[7-metoxi-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

#### **[0296]**

Ejemplo 65A: A 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (1,07 g, 3,70 mmol) se añadió 4-cloro-6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolina (1,0 g, 3,70 mmol) del Ejemplo 16B de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol -3-il) -3- (3- (6- (2-cloroetoxi) -7-met-oxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (1,54 g, 2,92 mmol, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 528 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 65B: La urea intermedia del paso anterior (200 mg, 0,38 mmol) y la piperidina (0,112 ml, 1,14 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 57B para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3 - (7-metoxi-6- (2- (eridin-1-il Pip) etoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea como un sólido incoloro (28 mg, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25-7,53 (m, 5H), 6,49 (s, 1H), 4,25-4,29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.73-2.77 (m, 2H), 1,50-1,54 (m, 8H), 1,38-1,40 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 577 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 66

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea

5 **[0297]** La urea intermedia del Ejemplo 65A (200 mg, 0,38 mmol) y 4-piperidinmetanol (131 mg, 1,14 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 16D para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea como un sólido incoloro (28 mg, 12%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (brs, 1H), 9.04 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.26-7.52 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 2.74-2.78 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.00-1.15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 607 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 67Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

15 **[0298]** La urea intermedia del Ejemplo 65A (200 mg, 0,38 mmol) y metil piperazina N- (0,126 ml, 1,14 mmol) se hicieron reaccionar como se describe en el Ejemplo 57B para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil) urea como un sólido incoloro (49 mg, 22%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.26-7.49 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.20-2.60 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 592 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 68

25 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(2-hidroximetil)piperazin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea

30 **[0299]** El intermedio de urea del Ejemplo 65A (200 mg, 0,38 mmol) y 1-(2-hidroxietil) piperazina (0,139 ml, 1,14 mmol) de la manera descrita en el Ejemplo 57B para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1 il) etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea como un sólido incoloro (32 mg, 14%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26-7.49 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.26-4.37 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 9H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 622 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 69Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(4-metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

40 **[0300]** La urea intermedia del Ejemplo 65A (200 mg, 0,38 mmol) y 1-metilsulfonil-piperazina (187 mg, 1,14 mmol) de la manera descrita en el Ejemplo 57B para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(4-(metilsulfonil) urea piperazin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea como un sólido incoloro (53 mg, 21%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (brs, 1H), 8.99 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.29-7.51 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 4.30-4.32 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.14-3.15 (m, 4H), 2.86-2.87 (m, 5H), 2.66-2.67 (m, 4H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 656 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 70Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

50 **[0301]** El intermedio de urea del Ejemplo 65A (200 mg, 0,38 mmol) y morfolina (0,099 ml, 1,14 mmol) de la manera descrita en el Ejemplo 57B para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea como sólido sin color (29 mg, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (brs, 1H), 9.02 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26-7.49 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 4.30-4.32 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.60-3.62 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 4H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 579 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 71Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi)-7-metoxi-quinazolin-4-iltio)fenil)urea

60 **[0302]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57B usando 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi)-7-metoxi-quinazolin-4-iltio)fenil) urea del Ejemplo 65A (200 mg, 0,38 mmol), tiomorfolina 1,1-dióxido (154 mg, 1,14 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (140 mg, 0,38 mmol) y N, N'-diisopropiletilamina (135 mg, 0,76 mmol) en N, N'-dimetilformamida (2 ml) para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi)-7-metoxi-quinazolin-4-iltio)fenil) urea (56,27 mg, 24%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52-7.27 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.30 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.12-3.04 (m, 10H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 627 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 72

5

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

#### **[0303]**

10 Ejemplo 72A: A una solución de 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- (3-mercapto-fenil) -urea descrito en el Ejemplo 44A (303,02 mg, 1,04 mmol) en THF: DMF (2: 1, 6 ml) se añadió NaH (95%, 28,9 mg, 1,144 mmol), se agitó durante 5-10 min a temperatura ambiente. Después, (4-cloro-7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolina, (300 mg, 1,04 mmol) como se describe en el Ejemplo 27A, se añadió como solución en DMF: THF (2: 1). La mezcla se agitó durante la noche. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa de acetato de etilo con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se concentró a sequedad para proporcionar puro 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfa- nil] -fenil} -urea (480 mg, 85%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60-7.28(m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (t, 2H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>.

15 [00833] Ejemplo 72B: A una solución de urea de la etapa anterior (250 mg, 0,461 mmol) en DMF (3 ml) se añadió morfolina (120,5 mg, 1,383 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,241 ml, 1,383 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (170,35 mg, 0,461 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. La formación del producto se determinó mediante LCMS. El bruto de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por medio de cromatografía de columna (DCM / MeOH) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-morfolinoetoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (40 mg, 15%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61-7.21 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.75 - 2.25 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 593 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 73

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

35 **[0304]** A una solución de 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfa- nil] -fenil} -urea del Ejemplo 72A (200 mg, 0,368 mmol) en DMF (3 ml) se añadió N-metil piperazina (0,122 ml, 1,104 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,192 ml, 1,104 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (136,2 mg, 0,368 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 h. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa Fenomenex fenilhexilo y se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (3- (4-metil-piperazin-1-il) propoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (72 mg, 32%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60-7,20 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,50-2,25 (m, 10H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,23 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 606 (M+H)<sup>+</sup>.

45

#### Ejemplo 74

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

50

55 **[0305]** 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(3-cloro-propoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil]-fenil}-urea del Ejemplo 72A (200 mg, 0,368 mmol) y piperidin-4-il-metanol (127 mg, 1,104 mmol) se hicieron reaccionar como se ha descrito en el Ejemplo 73. Rendimiento aislado de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il) propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (47mg, 21%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.60-7.20 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.10, 1.80 (m, 4H), 1.65 (d, 2H), 1.30 (s, 10H), 1.15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 621 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 75

60

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

65 **[0306]** 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(3-cloro-propoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil]-fenil}-urea del Ejemplo 72A (200 mg, 0,368 mmol) y 2-piperazin-1-il-etanol (135 ml, 1,104 mmol) se hicieron reaccionar como se ha descrito en el Ejemplo 73. Rendimiento aislado de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(hidroxietil)

piperazin-1-il) propoxi) -6-met oxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (75 mg, 32%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,60-7.25 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.45 (m,2H), 2.502,25 (m, 12H), 1,95 (m, 2H), 1,25 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Ejemplo 76Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

10 **[0307]** 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(3-cloro-propoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil]-fenil}-urea del Ejemplo 72A (200 mg, 0,368 mmol) y piperidina (0,109 ml, 1,104 mmol) se hicieron reaccionar como se ha descrito en el Ejemplo 73. Rendimiento aislado de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(piperidin-1-il) propoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (57mg, 26%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s,1H) 7,60-7.20 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 15 2.50-2,25 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,60-1,30 (m, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 591 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 77[Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio) fenil) urea

20

25 **[0308]** A una solución de 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(3-cloro-propoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfa-nil]-fenil}-urea del Ejemplo 72A (200 mg, 0,368 mmol) en DMF (3 ml), se añadió 1-piperazina metano sulfonilo (181 mg, 1,104 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,192 ml, 1,104 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (136,2 mg, 0,368 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por medio de preparación HPLC (usando una columna de fase inversa de fenil-hexilo fenomenex se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea (85 mg, 35 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,55-7.20 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.15 (m,4H), 2.55 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 670 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Ejemplo 78Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxi-6-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

35

40 **[0309]** 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(3-cloro-propoxi)-6-methoxi-quinazolin-4-ilsulfanil]-fenil}-urea del Ejemplo 72A (200 mg, 0,368 mmol) y pirrolidina (91 m L 1,104 mmol) se hicieron reaccionar de la manera descrita en el Ejemplo 73 para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(pirrolidin-1-il) propoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (12 mg, 6%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.25 (m, 2H) 7.35-7.00 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3.85 (m, 7H), 3.15 (m, 2H), 2,20-1,85 (m, 6H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 79

45

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolino)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea**[0310]**

50 Ejemplo 79A: A una solución de 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-fenil-mercapto) urea (319 mg, 1,098 mmol) descrita en el Ejemplo 44A en THF: DMF (2: 1, 6 ml) se añadió NaH (95%, 30,5 mg, 1,207 mmol), se agitó durante 5-10 min a temperatura ambiente. A continuación, 4-cloro-7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolina a partir del Ejemplo 35A (300 mg, 1,098 mmol) se añadió como una solución en DMF: THF (2: 1). La mezcla se agitó durante la noche. La finalización de la reacción se controló por medio de LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó la capa de acetato con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se concentró a sequedad para obtener el compuesto puro 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfa-nil]-fenil}-urea (550 mg, 95%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,55-7.25 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.05 (m, 5H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>.

55

60 Ejemplo 79B: A una solución de la urea de la etapa anterior (100 mg, 0,189 mmol) en DMF (2 ml) se añadió morfolina (49,3 mg, 0,567 mmol) seguido de diisopropil etilamina (98,7 m L, 0,567 mmol) y tetrabutil amonio yoduro (69,8 mg, 0,189 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa (usando fenilhexilo columna de fase inversa se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para dar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolino)etoxi) quinazolin-4-iltio) fenil)urea) (23 mg, 23 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.85 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85

65

(s, 1H), 7.70-7.25 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 2.75-2.35 (m, 6H), 1.35 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 579 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 80

5

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0311]** A una solución de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil]-fenil}-urea del Ejemplo 79A (225 mg, 0,426 mmol) en DMF (3 ml) se añadió piperidina (0,126 ml, 1,278 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,222 ml, 1,278 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (157,35 mg, 0,426 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa (usando fenilhexilo columna de fase inversa eluida con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(Piperidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea (42mg, 17 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,60-7.22 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.85-2,30 (m, 6H), 1,70-1,30 (m, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 81

20

#### Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea.

**[0312]** A una solución de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil]-fenil}-urea del Ejemplo 79A (225 mg, 0,426 mmol) en DMF (3 ml), se añadió 1-piperazina metano sulfonilo (139,9 mg, 0,852 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,192 ml, 1,278 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (157,35 mg, 0,426 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por medio de preparación HPLC (usando una columna de fase inversa de fenil-hexilo fenomenex se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea (47 mg, 17%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,62-7.25 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.85 (m, 5H), 2.60 (m, 4H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 656 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 82

#### Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0313]** El intermedio 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil]-fenil}-urea del Ejemplo 79A y pirrolidin-3-ol se hizo reaccionar como se ha descrito en el Ejemplo 80 para proporcionar 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (59 mg, 24%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.45-4,25 (m, 3H), 4.15-3.85 (m, 6H), 3.75-3.65 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 579 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 83

50

#### Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0314]** A una solución de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{3-[7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil]-fenil}-urea del Ejemplo 79A (225 mg, 0,426 mmol) en DMF (3 ml) se añadió N-metil piperazina (0,141 ml, 1,278 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,222 ml, 1,278 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (157,35 mg, 0,426 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 C durante 24 h. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por medio de preparación HPLC (usando una columna de fase inversa de fenil-hexilo se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea (21 mg, 8,3%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,60-7.25 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4.00 (m, 3H), 2.80-2,25 (m, 10H), 2,15 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 592 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 84

65

#### Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

5 **[0315]** Al compuesto intermedio 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil] -fenil} -urea (225 mg, 0,426 mmol) del Ejemplo 79A se añadió 2-piperazin-1-il-etanol (0,157 ml, 1,278 mmol) seguido de diisopropil etilamina (1,3 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,43 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa (usando fenilhexilo columna de fase inversa se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (2- (4- (2-hidroxietil) piperazin-1-IL)ETOXI)) -6-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (34mg, 13%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60-7.20 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.80-2.30 (m, 12H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI)m/z 622 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 85

15 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-[6-metoxi-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio]fenil)urea

20 **[0316]** Al compuesto intermedio 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil] -fenil} -urea (225 mg, 0,426 mmol) del Ejemplo 79A se añadió pirrolidina (0,105 ml, 1,278 mmol) de la manera descrita en el Ejemplo 80 para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2- (pirrolidin-1-il) etoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (41mg, 18%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00-3.75 (m, 7H), 2.55 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI)m/z 563 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 86

25 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)ethoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

30 **[0317]** El compuesto intermedio 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-ilsulfanil] -fenil} -urea (225 mg, 0,426 mmol) del Ejemplo 79A y piperidin-4-il-metanol (147 mg, 1,278 mmol) se hicieron reaccionar mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 80 para dar de 1- (5- tert-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (2- (4- (Til hidroximetil) piperidin-1-il) etoxi) -6-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (61 mg , 24%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DM-SO-d<sub>6</sub>) δ 10,55-10,05 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65-7.20 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1,70-1,50 (m,2H), 1,30 (s, 10H); LC-MS (ESI)m/z 607 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 87

40 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

45 **[0318]** El compuesto del título se preparó a partir de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (146 mg, 0,5 mmol) y 4-cloro- 6- (2-metoxietoxi) quinazolina del Ejemplo 40A (119 mg, 0,5 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- ( 2- metoxietoxi) quinazolin 4-iltio) fenil) urea (160 mg, 0,32 mmol, 64%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.61 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 88

50 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-[7-metoxi-6-(2-(metilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-iltio]fenil)urea

#### **[0319]**

55 Ejemplo 88A Paso 1: 6- (2-cloroetoxi) -4-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1,12 g, 4,4 mmol) del Ejemplo 16A se hizo reaccionar usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 41B Paso 1 para dar 4-hidroxi-7-metoxi-6- (2- (metilth- io) etoxi) quinazolina (1,02 g, 3,83 mmol, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 2,20 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 267 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 88A Paso 2: 4-hidroxi-7-metoxi-6- (2- (metiltio) etoxi) quinazolina (800 mg, 3,0 mmol) se hizo reaccionar usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 41 B Paso 2 para dar 4-hidroxi-7-metoxi-6- (2- (metilsulfo- nil) etoxi) quinazolina (880 mg, 2,95 mmol, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,13 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7,51 (s, 1 H), 7.18 (s, 1H), 4.43 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.17 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 299 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 88A Paso 3: 4-hidroxi-7-metoxi-6- (2- (metilsulfonil) etoxi) quinazolina (880 mg, 2,95 mmol) se hizo reaccionar de nuevo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 41B Paso 3, para proporcionar 4-cloro-7-metoxi- 6- (2- (metilsulfo- nil) etoxi) quinazolina (405 mg, 1,28 mmol, 43%). LC-MS (ESI) m/z 317 (M + H)<sup>+</sup>.

65 Ejemplo 88B: 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (92 mg, 0,32 mmol) se trató con carbonato de cesio (113 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) y la suspensión se agitó a

40°C durante 20 minutos. 4-cloro-7-metoxi-6- (2- (metilsulfonyl) etoxi) quinazolina del paso anterior (100 mg, 0,32 mmol) se añadió cuidadosamente en porciones y la mezcla resultante se calentó a 40 ° C durante 2 h. El carbonato de cesio se separó por filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Fenomenex fenilhexilo columna de fase inversa) para proporcionar 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi- 6- (2- (metilsulfonyl) etoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (36,88 mg, 20%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7.30-7.28 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 572 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 89

#### Preparación de 1-(5-terc-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0320]** A una suspensión de hidruro de sodio (7,5 mg, 0,3 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3- mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (90 mg, 0,3 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente, cuando la evolución de gas cesó, se añadió 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (78 mg, 0,3 mmol) y la solución se calentó a 50 ° C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó la capa orgánica con solución acuosa sat. NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido bruto se purificó por HPLC para proporcionar 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3- (2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (20 mg, 0,04 mmol, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7,62 (d, 501H), 7,44 (t, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 514 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 90

#### Preparación de 1-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-3-(3-{6-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propoxi]-quinazolin-4-ilsulfa-nil} fenil) urea

#### **[0321]**

Ejemplo 90A Paso 1: Metil 5-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo (4,37 g, 22,17 mmol, preparado como se describe anteriormente), y 1-bromo-3-cloropropano (6,58 ml, 66,5 mmol) se hicieron reaccionar mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 40A Paso 3 para dar metilo 5- (3-cloropropoxi) -2-nitrobenzoato de metilo (5,70 g, 20,8 mmol, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4,27 (dt, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2,21 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 274 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 90A Paso 2: 5- (3-cloropropoxi) -2-nitrobenzoato de metilo (5,7 g, 20,8 mmol) se hizo reaccionar usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 40A Paso 4 para proporcionar 2-amino-5- (3-cloropropoxi) benzoato de metilo (4,83 mg, 19,8 mmol, 95%). LC-MS (ESI) m/z 244 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 90A Paso 3: Se hizo reaccionar metil 2-amino-5- (3-cloropropoxi) benzoato de metilo (4,83 g, 19,8 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 40A Paso 5. El producto se purificó por cromatografía en columna (25-100% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 6- (3-cloropropoxi) -4-hidroxiquinazolina (1,04 g, 4,3 mmol, 22%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 4.17 (dt, 2H), 3.82 (t, 2H), 2,22 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 239 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 90A Paso 4: 6- (3-cloropropoxi) -4-hidroxiquinazolina (540 mg, 2,26 mmol) se hizo reaccionar usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 40A Paso 6 para dar 4-cloro-6- (3-cloropropoxi) quinazolina (485 mg, 1,9 mmol, 83%). LC-MS (ESI) m/z 258 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 90B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3-mercaptofenil) urea descrito en el Ejemplo 44A (181 mg, 0,62 mmol) se hizo reaccionar con 4-cloro-6- (3-cloropropoxi) quinazolina de la etapa anterior (160 mg, 0,62 mmol) para dar 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3-cloropropoxi) -7- metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (230 mg, 0,45 mmol, 72%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72° (d, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 512 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 90C: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57B usando 1- (5-terc-butylisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (3-cloropropoxi) -7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea del paso anterior (230 mg, 0,45 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (182 mg, 1,35 mmol), yoduro de tetrabutlamonio (166 mg, 0,45 mmol) y N, N'-diisocianato propiletilamina (160 mL, 0,89 mmol) en N, N'-dimetilformamida (3 ml) para proporcionar 1- (5-terc-butyl-isoxazol-3-il) -3- (3- {6- [3- (1,1-dioxo - tiomorfolin-4-il) propoxi] quinazolin-4-ilsulfanil} -fenil) -urea (117 mg, 43%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.61 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,26-4,23 (m, 2H), 3.11 (bs, 4H), 2.95 (bs, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,27 (s,m 9H); LC-MS (ESI) m/z 611 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 91

#### Preparación de 1-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-3-(3-{6-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolin-4-iloxi} fenil) urea

**[0322]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57B mediante el uso de compuesto 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6- (2-cloroetoxi) -7-metoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) urea del Ejemplo 16C (200 mg, 0,39 mmol), tiomor- foline 1,1-dióxido (158 mg, 1,17 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (144 mg, 0,39 mmol) y N, N'-diisopropiletíl-amina (139 mL, 0,78 mmol) en N, N'-dimetilformamida (2 ml) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- {6- [2- (1,1-dioxotiomorfolin 4-il) -etoxi] -7-metoxi-quinazolin-4-iloxi} -fenil) -urea (52,75 mg, 23%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,40-7.37 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.10-3.03 (m, 10H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 611 (M + H)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 92

Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-{3-[6-(5-{[2-(metilsulfonyl)etilamino]metil}furan-2-il)quinazolin-4-iloxi]fenil}urea

## 15 **[0323]**

Ejemplo 92A Paso 1: Una mezcla de ácido 2-amino-5-yodobenzoico (9,00 g, 34,2 mmol) y acetato de formamida (18,00 g, 173mmol) en ácido acético (50 ml) se calentó a 130 ° C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar 6-iodoquinazolin-4 (3H) -ona en forma de sólido (9,289 g, 99,8%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7,46(d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 273 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 92A Paso 2: A una mezcla de 6-iodoquinazolin-4 (3 H) ona (1,70 g, 6,25 mmol) en SOCl<sub>2</sub> (10 ml) se le dejaron caer unas cuantas gotas de DMF, y luego se calentó a 90°C durante 5 horas. Después, se eliminó el exceso de SOCl<sub>2</sub> bajo presión reducida, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tres veces. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-cloro-6-yodoquinazolina como sólido (1,266 g, 70%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H).

Ejemplo 92A Paso 3: Una mezcla de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea (0,413 g, 1,5 mmol) del Ejemplo 1A, 4-cloro-6-yodoquinazolina (0,436 g, 1,5 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,489 g, 1,5 mmol) en isopropanol (10 ml) se calentó a 50 ° C durante 2 horas. Se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexano como eluyente para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (6-iodoquinazolin-4-iloxi) fenil] urea como un sólido (0,551 g, 69%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 1,35 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 530 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 92B. Una mezcla de 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (6-iodoquinazolin-4-iloxi) fenil] urea de la etapa anterior (0,21 g, 0,4 mmol), 5-formilfuran- 2-ilborónico ácido (0,07 g, 0,51 mmol), bis (trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro (0,035 g, 0,05 mmol), y M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solución de 1,0 (3 ml) en EtOH (2 ml) y 1, 2-dimetoxietano (3ml) se calentó a 55 ° C durante 1 hora. Se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en gel de sílice con 30-60% EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar 1- (5- terc butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6- (5-formilfurano-2-il) quinazolin-4-iloxi] meno nil} urea como sólido (0,172 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (s, 1H), 9.53 (br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7.34-7.54 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 1,32 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 498 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 92C Paso 1. A una solución 1,0 M de BH 3 · THF en THF (40 ml) a -40 ° C se le añadió 2- (metilsulfonyl) acetonitrilo (2,383 g, 20 mmol) en varias porciones pequeñas. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió en MeOH (40 ml) y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió MeOH (60 ml) y una solución 1,0 M HCl / Et<sub>2</sub>O (30 ml) y, a continuación, se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de que se concentrase bajo presión reducida hasta aproximadamente 40 ml, se le añadió una solución 7N MeOH / NH<sub>3</sub> hasta que fue básica. Se concentró bajo presión reducida a sequedad y se secó bajo vacío, para proporcionar 2- (metilsulfonyl) etanamina como sólido (2,41 g). Se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 92C Paso 2. A una mezcla de 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6- (5-formilfurano-2-il) quinazolin-4-iloxi] meno nil} urea (0,17 g. 0,34 mmol), 2- (metilsulfonyl) etanamina (0,15 g. 1,2 mmol), y MgSO<sub>4</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió ácido acético (4 gotas), seguido de MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

NaBH (OAc) 3 (0,212 g, 1 mmol) se añadió. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante más de 2 horas, se añadió más NaBH (OAc) 3 (0,212 g, 1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en gel de sílice con 2-6% MeOH / EtOAc como eluyentes para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6- (5- {[2- (metilsulfonyl) etilamino] me- Til} furano-2- il) quinazolin-4-iloxi] fenil} urea como un sólido (0,052 g, 25%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6,48 (m, 2H), 3.83 (br, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (br, 2H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 605 (M + H)<sup>+</sup>.

## 65 Ejemplo 93

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(6- morfolinoquinazolin-4-iloxi)fenil]urea

5 [0324] Una mezcla de 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (6-iodoquinazolin-4-iloxi) fenil] urea del Ejemplo 92A (0,225 g, 0,425 mmol), morfolina (0,5 ml), xamtpphos (0,087 g, 0,15 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,046 g, 0,05 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,489 g, 1,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 ml) se calentó a 70 ° C durante 4 horas. Se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 30-100% de EtOAc/ exano y 5% de MeOH/ EtOAc como eluyentes, y por HPLC preparativa (C 18) con 60-80% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (0,05% AcOH) para proporcionar 1- (5-terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (6- morfolinoquinazolin-4-iloxi) fenil] urea como un sólido (0,007 g, 3,4%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 9.48 (br, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.67 (dd, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 3.76 (t, 4H), 3.23 (t, 4H), 1.11 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 489 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 94

15 Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-[7-metoxi-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)quinazolin-4-iloxi]fenil]urea

**[0325]**

20 Ejemplo 94A Paso 1: A una solución de 3,5-dimetoxianilina (15,00 g, 97,9 mmol) en éter dietílico (300 ml), se añadió solución de HCl 1,0 M en éter dietílico (100 ml). Se formó un sólido blanco se formó, se lavó con Et<sub>2</sub>O, y se secó bajo vacío. El sólido se mezcló con cloruro de oxalilo (30 ml) y se calentó a 165 ° C durante 30 minutos para formar un sólido verde. El exceso de cloruro de oxalilo se evaporó bajo presión reducida. Al sólido se añadió MeOH (150 ml) y se calentó a reflujo. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con MeOH, y se secó bajo vacío, para proporcionar 4,6-dimethoxiindoline-2,3-diona como un sólido (20,285 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 208 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 94A Paso 2: A una mezcla de 4,6-dimetoxiindoline-2,3-diona (20,28 g, 97,9 mmol) en solución de NaOH al 30% (100 ml) a 100 ° C se dejó caer cuidadosamente una solución 50% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Se calentó a 100 ° C durante 20 minutos. Se enfrió y se neutralizó con HCl concentrado a pH 8, seguido de ácido acético a pH 5 para formar un sólido. Se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar 2-amino-4,6-ácido dimetoxibenzoico como como amarillo sólido (15,034 g, 78%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.00 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (br, 2H); LC-MS (ESI) m/z 198 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 94A Paso 3: En una mezcla de 2-amino-4,6-dimetoxibenzoico ácido (7,888 g, 40 mmol) en MeOH (40 ml) y THF (40 ml) a temperatura ambiente se dejó caer una solución de (trimetilsilil) diazometano 2,0 M en éter dietílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que el disolvente se evaporase a presión reducida, el agua y EtOAc se añadieron al residuo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 20-40% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar metil 2-amino-4,6-dimetoxibenzoato como un sólido (6,462 g, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.83 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.53 (br, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 212 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 94A Paso 4: Una mezcla de metil 2-amino-4,6-dimetoxibenzoato (6,46 g, 30,6 mmol), acetato de formamidina (15,92 g, 153 mmol) en 2-metoxietanol (50 ml) se calentó a 130 ° C durante 4 horas. Después de que se eliminase el disolvente bajo presión reducida, la reacción se inactivó con agua, se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar 5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H) ona como un sólido (4,805 g, 76 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,7 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 207 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 94A Paso 5: A una mezcla de 5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H) -ona (4,80 g, 23,3 mmol) en piridina (50 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente MgBr<sub>2</sub> (4,29 g, 23,3 mmol). Se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de que el disolvente se evaporase a presión reducida, al residuo se añadió una solución de AcOH (10 ml) en agua (50 ml). Se precipitó un sólido. Se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar 5-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4 (3H) -ona en forma de sólido (4,398 g, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (br, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 193 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 94A Paso 6: A una suspensión de 5-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4 (3H) -ona (4,395 g, 22,9 mmol) en DMF (50 ml) a 0 ° C se añadió una solución de litio bis (trimetilsilil) amida en THF (55 mL, 55 mmol) 1,0 M. Después de que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió de nuevo con un baño de agua-hielo y se le añadió pivalato de clorometilo (4,14 g, 27,5 mmol). Después se agitó a temperatura ambiente durante otra hora, se inactivó con una solución de AcOH (10 ml) en agua (150 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el (5-hidroxi-7-metoxi-4-oxoquinazolin-3 (4H) -il) metil pivalato de sólido (5,674 g, 81%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1,21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 307 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 94A Paso 7: A una solución de (5-hidroxi-7-metoxi-4-oxoquinazolin-3 (4H) -il) metil pivalato de (2,50 g, 8,16 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ol (1,02 g, 10 mmol), y Ph<sub>3</sub>P (3,41 g, 13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) a 0 ° C se añadió azodicarboxilato de di t-butilo (3,993 g, 13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que el disolvente se evaporase a presión reducida, al residuo se añadió 7N NH<sub>3</sub> / MeOH (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se precipitó un sólido. Se filtró, se lavó con MeOH, y se secó bajo vacío para dar 7-metoxi-5- (tetrahydro-2H-piran-4-iloxi) quinazolin-4 (3H) -ona en forma de sólido (1,091 g, 76%) . <sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,6 (br, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,74 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 277 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 94A Paso 8: Una mezcla de 7-metoxi-5- (tetrahidro-2 H- piran-4-iloxi) quinazolin-4 (3H) -ona (0,60 g, 2,17 mmol), POCl<sub>3</sub> (0,5 ml) y N, N- diisopropiletilamina (1,5 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) se calentó a 100 ° C durante 4 horas.

Después de que el disolvente y los reactivos se evaporasen a presión reducida, se añadió tolueno al residuo, y la solución se evaporó bajo presión reducida. El residuo se destiló bajo vacío produciendo 4-cloro-7-metoxi-5- (tetrahidro-2 H- piran-4-iloxi) quinazolina como un sólido marrón. LC-MS (ESI) m/z 295 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 94B. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 92A Paso 3, utilizando 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hi- droxifenil) urea (0,193 g, 0,7 mmol) del Ejemplo 1A, 4-cloro- 7-metoxi-5- (tetrahidro-2H-piran-4-iloxi) quina- zolin del paso anterior (0,212 g, 0,72 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,326 g, 1 mmol) en isopropanol (10 ml) , se calentó a 60°C durante 4 horas, para proporcionar 1- (5- terc -butilisoxazol-3-il) -3- [3- [7-metoxi-5- (tetrahidro-2H-piran-4-iloxi) quinazolin-4-iloxi) fenil] urea como un sólido (0,104 g, 28%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.4 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d and s, 2H), 6.95 (d y s, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.76 (m 1H), 3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 534 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 95

#### Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(7- hidroxi-6- metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0326]**

Ejemplo 95A Paso 1: Una mezcla agitada de 7- (benciloxi) -6-metoxiquinazolin-4-ol (5,10 g, 18,09 mmol) y oxiclورو de fósforo (10 ml, 109 mmol) en tolueno seco (30 ml), se calentó a 120 ° C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> sat (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar 7- (benciloxi) -4-cloro-6-metoxiquinazolina como un sólido de color crema (3,89 g, 72%) que se toma en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.85 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7.33-7,43 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.07 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 301 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 95A Paso 2: A una solución agitada de 3-aminofenol (1,41 g, 12,93 mmol) en tetrahidrofurano seco (70 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de cesio (6,32 g, 19,39 mmol). Después de agitar durante otros 75 minutos, se añadió 7- (benciloxi) -4-cloro-6-metoxiquinazolina del paso anterior (3,89 g, 12,93 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 75 ° C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (200 ml) y una mezcla de diclorometano (160 ml) y 2-propanol (60 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y la capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. La trituración con éter dietílico, seguido de filtración y el secado bajo presión reducida, proporcionó 3- (7- (benciloxi) -6-metoxiquinazolin-4-iloxi) anilina como un sólido de color crema (3,57 g, 74%) que se toma en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.62 (s, 1H), 7.21-7,55 (m, 8H), 6.57-6.63 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73 (brs, 2H); LC-MS (ESI) m/z 374 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 95A Paso 3: Una mezcla agitada de 3- (7- (benciloxi) -6-metoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del paso anterior (2,52 g, 6,76 mmol) y paladio (10% en peso sobre carbón activado) (200 mg) en etanol ( 100 ml), en 1 atmósfera de gas hidrógeno, se calentó a 50 ° C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se concentró bajo presión reducida. El concentrado resultante purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1% a 10% de metanol en diclorometano para proporcionar 4- (3-aminofenoxi) -6-metoxiquinazolin-7-ol como un sólido incoloro (840 mg, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,73 (brs, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,35-6,50 (m, 3H), 5,28 (brs, 2H), 3,97 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 284 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 95B: Una mezcla agitada de 4- (3-aminofenoxi) -6-metoxiquinazolin-7-ol del paso anterior (500 mg, 1,77 mmol) y fenilo 5-terc-butilisoxazol-3-ilcarbamato (460 mg, 1,77 mmol) en N, N- dimetilformamida (10 ml) se calentaron a 60 ° C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido de color crema (650 mg, 82%) que no requirió purificación adicional. <sup>1</sup>NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (brs, 1H), 9,58 (brs, 1H), 9,00 (brs, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 96

#### Preparación de (S)-1-(5-tert-Butil-isoxazol-3-il)-3-[3-[6-metoxi-7-(pirrolidin-3-iloxi)-quinazolin-4-ioxil]-fenil]-urea (S)-tert-butil 3-(4-(3-(3-(5-tert-butilisoxazol-3-il)ureido)fenoxi)-6-metoxiquinazolin-7-ioxil)pirrolidina-1-carboxi- lato

#### **[0327]**

Ejemplo 96A: Una solución de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea del Ejemplo 95B (50 mg, 0,111 mmol), (R) -3-hidroxi-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina (31 mg, 0,167 mmol), trife-nilfosfina (44 mg, 0,167 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (34 mg, 0,167 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa 1 M de hidróxido

de sodio (20 ml) y 10% de metanol en diclorometano (50 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 100% de diclorometano a 10% de metanol en diclorometano para proporcionar (S) terc-butil-3- (4- (3- (3- (5-terc-butilisoxazol-3-il) ureido) fenoxi) -6-metoxiquinazolin-7-iloxi) pirrolidina-1-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (35 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (brs, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.50-3.80 (m, 5H), 2.20-2.40 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 619 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 96B: Una solución de (S) terc-butil-3- (4- (3- (3- (5-terc-butilisoxazol-3-il) ureido) fenoxi) -6-metoxiquinazolin-7-iloxi) pirrolidina-1-carboxilato de metilo de la etapa anterior (35 mg, 0,0566 mmol) y ácido clorhídrico (0,1 ml de una solución 4N en 1,4-dioxano, 0,40 mmol) en diclorometano seco (0,01 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró a presión reducida para proporcionar (S) -1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (pirrolidin-3- iloxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) dihidrocloruro urea como un sólido incoloro (22 mg, 67%), que no requirió purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.02 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.32 (s, 1H) 5.56 (brs, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.50-3.85 (m, 5H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 519 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 97

Preparación de (S)-1-(5-terc-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea mono acetato

**[0328]** Una solución de (S) -1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) dihidrocloruro de urea del Ejemplo 96B (100 mg, 0,193 mmol) y formaldehído (0,08 ml de una solución al 37% en peso en agua, 0,987 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano seco (1,5 ml) y se seca N, dimetilformamida (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (135 mg, 0,640 mmol) en una porción y se continuó la agitación durante otros 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (20 ml) y 10% de metanol en diclorometano (50 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (usando columna de fase inversa de fenilhexilo, se eluyó con gradiente de disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub> CN y el disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O) para proporcionar (S) -1- (5 terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (1-metilpirrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) acetato de mono urea como un sólido incoloro (29 mg, 25%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.50 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.96-3.12 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 533 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 98

Preparación de (R) -terc-butilo 3-(4-(3-(3-(5-terc-butilisoxazol-3-il)ureido)fenoxi)-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato

#### **[0329]**

Ejemplo 98A: Preparado a partir de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenilo) urea del Ejemplo 95B (350 mg, 0,780 mmol) y (S) -3-hidroxi-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina (219 mg, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para (S) terc-butil-3- (4- (3- (3- (5-terc-butilisoxazol -3-il) ureido) fenoxi) -Terc-butil-3- (4- (3- (3- (5-terc-butilisoxazol-3-il) ureido) fenoxi) 6-metoxiquinazolin-7-iloxi) pirrolidina-1-carboxilato de etilo en el Ejemplo 96A para proporcionar (R) ) -6-metoxiquinazolin-7-iloxi) pirrolidina-1-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (109 mg, 23%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.50-7.70 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 619 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 98B: Preparado a partir de (R) terc-butil-3- (4- (3- (3- (5-terc-butilisoxazol-3-il) ureido) fenoxi) -6-metoxiquinazolin-7-iloxi) pirrolidina-1- carboxilato de la etapa anterior (109 mg, 0,176 mmol) de acuerdo con el procedimiento de descrito para (S)-1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea dihidrocloruro en el Ejemplo 96B para proporcionar (R) -1-) fenil (butilisoxazol-3-il 5-terc) -3- (3- (6-metoxi-7- (pirrolidin-3- iloxi) quinazolin-4-iloxi) dihidrocloruro de urea como un sólido incoloro (42 mg, 40%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30 (brs, 1H), 8.61 (brs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H), 6.99 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.10-3.40 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2,00-2.40 (m, 4H), 1,40 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 519 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 99

Preparación de -1-(5-terc-butilisoxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea monoacetato

**[0330]** Una solución de (R) -1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (pirrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) dihidrocloruro de urea del Ejemplo 98B (110 mg, 0,212 mmol) y formaldehído (0,08 ml de una solución al 37% en

peso en agua, 0,987 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano seco (1,5 ml) y se seca N, N-dimetilformamida (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (135 mg, 0,640 mmol) en una porción y se continuó la agitación durante otros 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de 1 M de hidróxido de sodio (20 ml) y 10% de metanol en diclorometano (50 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de preparativa HPLC (columna de fase inversa de fenomenex fenilhexilo, se eluyó con gradiente de disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN y un disolvente = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O) para proporcionar (R) -1-(5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (1-metilpirrolidin-3- iloxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) acetato de mono urea como un sólido incoloro (48 mg, 38%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.50 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7.30-7,40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 533 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 100

#### Preparación de (R)-1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-6-metoxiquina-zolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0331]**

Ejemplo 100 Paso 1: Una mezcla agitada de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea del Ejemplo 95B (160 mg, 0,356 mmol), (R) - (-) - epiclorhidrina (65 mg, 0,702 mmol), carbonato de cesio (120 mg, 0,356 mmol) y yoduro de potasio (40 mg, 0,241 mmol) en N, N-dimetilformamida (4 ml) se calentó en un frasco sellado a 80 ° C en un sintetizador de microondas Biotage durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y una mezcla de acetato de etilo (40 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 100% de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano para proporcionar (R) -1- (-butilisoxazol-3-il 5-terc) -3- (3- (6-metoxi-7- (oxiran-2-ilmetoxi) iloxi) fenil-4- quinazolin) urea como un sólido incoloro (27 mg, 15%). LC-MS (ESI) m/z 506 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 100 Paso 2: Una solución agitada de (R) -1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (oxiran-2-ilmethoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil ) urea de la etapa anterior (25 mg, 0,0495 mmol) y N metilpiperazina (10 mg, 0,0998 mmol) en N seca, N-dimetilformamida (1 ml) se calentó a 70 ° C durante 15 h. La concentración bajo presión reducida proporcionó un residuo que se trituró con éter dietílico y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% de metanol en diclorometano para proporcionar (R) -1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7- (2-hidroxi-3- (4- metil-piperazin-1-il) propoxi) -6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (5 mg, 17%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (brs, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4,20-4,28 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 2,00-2.80 (m, 14H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 606 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 101

#### Preparación de 1-(3-terc-butilisoxazol -5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)fenil) urea

#### **[0332]**

Ejemplo 101A: El intermedio del ejemplo 95B (102 mg, 0,23 mmol) se trató con carbonato de cesio (89 mg, 0,27 mmol) en N, N'-dimetilformamida (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió terc-butil 4- (siloximetil To-) piperidina-1-carboxilato de etilo (84,3 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a 70 ° C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano / metanol 9: 1) para proporcionar 4-((4-(3-(3-(3-terc-butilisoxazol-5-il)ureido)fenoxi)-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)metil)piperidine-1-carboxilato (71 mg, 48%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.2 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 4,30-4.05 (m, 2H), 4.05 (s, 5H), 2.79 (t, 3H), 2,25-2,05 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (2, 9H); LC-MS (ESI) m/z 647 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 101B. A una solución de 4 - ((4- (3- (3- (3-terc-butilisoxazol-5-il) ureido) fenoxi) -6-metoxiquinazolin-7- iloxi) metil) piperidina-1-carboxilato de metilo (49 mg, 0,062 mmol) en diclorometano (0,31 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,31 ml, 4 M en dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración, se disolvió en metanol y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que la solución se hizo básica. El sólido se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó para proporcionar 1- (3-terc-butilisoxazol-5-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (oxi-piperidin-4 ilmeth-) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido blanco (23,31 mg, 69%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,10 (bs, 1H), 9.65 (bs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,61-7.21 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4,25-3.90 (m, 6H), 3.00 (d, 2H), 2.45 (d, 2H), 2,20-1,79 (m, 1H), 1,78-1,51 (m, 4H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 547 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 102

Preparación de 1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

5 **[0333]** A una solución de 1- (3-tert-butilisoxazol-5-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (piperidin-4-ilmetoxi) quinazolin-4-iloxi) meno nil ) urea (82,5 mg, 0,15 mmol) en 1,2-dicloroetano / N, N'-dimetilacetamida (1,3 ml, 3: 1) se añadió 37% de formaldehído (24 ml, 0,3 mmol) y ácido acético (10 mL, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,23 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron a la mezcla acetato de etilo e hidróxido de sodio 1N, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa Fenomenex fenilhexilo) para proporcionar 1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea (57 mg, 68%) como blanco sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (bs, 1H), 9.21 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 5H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93-1,76 (m, 5H), 1,39-1,35 (m, 2H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 561 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 103Preparación de (S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-iloxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea**[0334]**

25 Ejemplo 103A: A una suspensión de 1- (5- tert -butilisoxazol-3-il) -3- [3- (7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fe nil] urea del Ejemplo 95B (0,45 g, 1 mmol), (S) - tert-butilo 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de metilo (0,225 g, 1,2 mmol), y Ph<sub>3</sub>P (0,393 g, 1,5 mmol) en THF (10 ml) se añadió azodicarboxilato de di t-butilo (0,345 g, 1,5 mmol). Después de que se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en gel de sílice con 70-90% de EtOAc/hexano como eluyentes para proporcionar (S) - tert-butilo 3- (4- {3- [3- (5- tert -Butilisoxazol-3- il) ureido] fenoxi} -6-metoxiquinazolin-7-iloxi) pirrolidina-1-carboxilato de metilo en forma de sólido (0,609 g, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,61-3,80 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,31 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 619 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 103B: A una solución de (S) - tert-butilo 3- (4- {3- [3- (5- tert butilisoxazol-3-il) ureido] fenoxi} -6-metoxiquinazolin-7-iloxi) pirrolidina-1-carboxilato de metilo (0,609 g, 0,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se redujo solución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de haber concentrado los disolventes a presión reducida, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con unos pocos mililitros de MeOH y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar (S)-1-(5- tert -butilisoxazol-3-il)-3-{3-[6-metoxi-7-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}urea como sólido blanquecino (0,396 g, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.4 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 519 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 103C: A una solución de (S) -1- (5- tert -butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6-metoxi-7- (pirrolidin-3-iloxi) quinazolin-4- se añadió difluoroetil trifluorometanosulfonato (0,128 g, 0,6 mmol) y se agitó a 40 ° C durante 1 hora. Se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en gel de sílice con 70 a 85% de EtOAc/ exano como eluyentes para proporcionar (S) -1- (5-tert -Butilisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-iloxi]-6-metoxiquinazolin-4-iloxi}fenil)urea como un sólido (0,098 g, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.4 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,93 (tt, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,89-3,09 (m, 4H), 2,8 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,33 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 583 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 104Preparación de -1- (5-tert-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (1- (2,2,2 trifluoroetil)pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

60 **[0335]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 103C usando (S) -1- (5-tert-butilisoxazol-3-il) -3- {3- [6- metoxi-7- (pirrolidin-3- iloxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} urea (0,198 g, 0,38 mmol), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometh- anesulfonate (0,139 g, 0,6 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (0,5 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 40 ° C durante 3 horas, que se purificó por cromatografía en gel de sílice con 70-85% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar (S) -1- (5- tert butilisoxazol-3- il) 3- (3- {6-metoxi-7- [1- (2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-3-iloxi] quinazolin-4-iloxi} fenil) urea como un sólido (0,108 g, 47%).

65 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.4 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,18 (q, 2H), 2,9-3,08 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,33 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 601 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1055 Preparación de 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-{7-[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-iloxi]-6-metoxiquinazolin-4-iloxi}fenil)urea**[0336]**

10 Ejemplo 105A: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 103A, 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-[3-(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea del Ejemplo 95B (0,45 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con terc-butil 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de metilo (0,242 g, 1,2 mmol) en presencia de Ph<sub>3</sub>P (0,393 g, 1,5 mmol), y di t-butil-carboxilato azodicar- (0,345 g, 1,5 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche, para proporcionar terc-butil 4-(4-{3-[3-(5-tert-butyl-isoxazol-3-il)ureido]fenoxi}-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)piperidina-1-carboxilato de metilo como un producto bruto. LC-MS (ESI) m/z 633 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 105B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 103B, terc-butilo 4-(4-{3-[3-(5-tert-butylisoxazol-3-il)IDO uréter]fenoxi}-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)piperidina 1-carboxilato de metilo se hizo reaccionar con 4,0 M HCl / 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 6 horas, para proporcionar 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-{3-[6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}urea como un producto bruto. LC-MS (ESI) m/z 533 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 105C: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 103C, usando 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-{3-[(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-iloxi-7-6-metoxi]fenil}urea (0,213 g, 0,4 mmol), 2,2-difluoroetilo trifluorometanesulfonato (0,128 g, 0,6 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (0,5 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas, que se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-iloxi]-6-metoxiquinazolin-4-iloxi}fenil)urea como un sólido (0,011 g, 4%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.55 (s, 1H); 7.31-7.44 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 5.90 (tt, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.80 (td, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 597 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 10630 Preparación de 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-{6-metoxi-7-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-iloxi]quinazolin-4-iloxi}fenil)urea

35 **[0337]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 103C, usando 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-{3-[6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}urea (0,213 g, 0,4 mmol), 2,2,2-trifluoroetilo trifluorometanesulfonato (0,139 g, 0,6 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (0,5 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas, que se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc / hexano como eluyentes y HPLC preparativa (columna C<sub>18</sub> y 60-90% MeCN/H<sub>2</sub>O with 0.05% AcOH) para afrontar 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-{6-metoxi-7-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-iloxi]quinazolin-4-iloxi}fenil)urea como un sólido incoloro (0,027 g, 11%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.04 (q, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 615 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 10745 Preparación de 1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea**[0338]**

50 Ejemplo 107A Paso 1: Una suspensión de 5,4-dimetoxi-2-nitrobenzoico (15,0 g, 0,066 mol) en una solución de hidróxido de potasio al 20% (99 ml) se calentó a 100 ° C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ° C y 6N se añadió HCl para llevar la solución a pH 3. El sólido amarillo se filtró y se lavó con agua fría. LC/MS: M-1: 212. El sólido se disolvió en MeOH (400 ml) y se burbujeó gas HCl durante 2-3 min. Después de agitar a 65 ° C durante 16 h, el disolvente se evaporó a vacío. El sólido se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de solución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> para producir 5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (13,01 g, rendimiento 87%). LC-MS (ESI) m/z 228 (M + H)<sup>+</sup>.

55 Ejemplo 107A Paso 2: A una solución de metil 5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (13,0 g, 0,0572 mol) en DMF (120 ml), se añadieron cloruro de bencilo (7,23 ml, 0,0629 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,69 g, 0,0629 mol) y yoduro de potasio (0,949 g, 0,0057 mol). La mezcla de reacción se calentó a -90-95°C durante toda la noche. El disolvente se evaporó vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavaron con agua y salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, la solución fue concentrada y purificada en columna de gel de sílice para proporcionar 5-(benciloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoato (13.99 g, 77% rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,66 (1H, s), 7,40 (6H, m), 5.27 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.80 (3H, s). LC-MS (ESI) m/z 318 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 107A Paso 3: A una solución de 5-(benciloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (13,48 g, 0,0425 mol) en MeOH (700 ml) a 55°C, una solución concentrada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> en agua se añadió lentamente hasta que no se observó más material de partida en el TLC. La solución heterogénea se concentró a vacío. El residuo se trató con

agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, usando acetato de etilo / DCM (1/9) como eluyente para proporcionar metil 2-amino-5- (benciloxi) -4-metoxibenzoato. Rendimiento: 7,36 g (60%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.34 (5H, m), 7.25 (1H, s), 6,48 (2H, s), 6.39 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s). LC-MS (ESI) m/z 288 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 107A Paso 4: Una mezcla de metil 2-amino-5- (benciloxi) -4-metoxibenzoato de metilo (7,36 g, 0,025 mol), formación mide (25 ml) y ácido acético (6,25 ml) se calentó a 130 ° C durante 24 hr. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y el sólido resultante se filtró y se lavó con abundante agua fría. El sólido se secó bajo vacío a 120 ° C durante 3 horas para producir 6- (benciloxi) -7-metoxiquinazolin-4 (3H) -ona. Rendimiento: 7,45 g (100%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,15 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,44 (5H, m), 7.23 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.92 (3H, s). LC-MS (ESI) m/z 207 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 107A Paso 5: Una solución de 6- (benciloxi) -7-metoxiquinazolin-4 (3H) -ona (7,45 g, 0,026 mol) se calentó a 4 h bajo argón. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, el residuo se toma en tolueno (150 ml) y se evaporó a sequedad de nuevo. El sólido se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub>.

La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de evaporarse el disolvente, el compuesto del título se obtuvo 6- (benciloxi) -4-cloro-7-metoxiquinazolina como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 6,34 g (79,8%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.89 (s, 1H), 7,40 (m, 7H), 5.34 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

Ejemplo 107A Paso 6: A una solución de 6- (benciloxi) -4-cloro-7-metoxiquinazolina (3,3 g, 0,01097 mol) y 3-aminofenol (1,2 g, 0,01097 mol) en THF (70 ml), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,36 g, 0,0164 mol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 ° C durante 25 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de acetato (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua, con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó bajo vacío y el sólido se trituró con éter etílico (20 ml). El sólido se filtró y se lavó con éter etílico para proporcionar 3- (6- (benciloxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (3,72 g, rendimiento 90%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.55 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (m, 8H), 7.08 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,40 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.02 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 508 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 107A Paso 7: Una mezcla de 3- se hidrogenó (6- (benciloxi) -7-metoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (3,64 g, 0,00974 mol) y Pd / C (10%) en etanol / THF (400 ml, 3/1) a 1 atm. de H<sub>2</sub>, a 50-55 ° C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró hasta aproximadamente 100 ml. El producto bruto se dejó en la nevera durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con una pequeña porción de etanol frío para proporcionar 4- (3-aminofenoxi) -7-metoxiquinazolin-6-ol (2,05 g, rendimiento del 74,3%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.07 (1H, m), 6,48 (1H, m), 6,40 (2H, m), 5.29 (2H, s), 3.90 (3H, s). LC-MS (ESI) m/z 284 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 107B: A una solución de 4- (3-aminofenoxi) -7-metoxiquinazolin-6-ol (2,0 g, ~ 0,0070 mol) en DMF (10 ml), fenilo 5-terc-butilisoxazol-3-ilcarbamato (1,74 g, 0,0067 mol) fue añadido. La mezcla de la reacción se agitó a 60 ° C, durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se sometió a ultrasonidos en presencia de éter etílico (60 ml). El sólido se filtró y se lavó con éter etílico para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (2,75 g, rendimiento del 87,5%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,53 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 108

Preparación de (S) - terc -butilo 3-(4-(3-(3-(5- tert -butilisoxazole-3-il)ureido)fenoxi)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolid-

**[0339]** A una solución agitada de azodicarboxilato de diisopropilo (155 m L, 0,80 mmol) en THF (5 ml) en atmósfera de argón, se añadió trifenilfosfina (209 mg, 0,80 mmol). Después de agitar 15 a temperatura ambiente, se añadió una solución de (R) carboxilato pirrolidinol terc-butilo (150 mg, 0,80 mmol) 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (300 mg, 0,668 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La disolvente se evaporó y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, usando acetato de etilo / hexano como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como una espuma. Rendimiento: 330 mg (80%). <sup>1</sup>H NMR (dmsO-d<sub>6</sub>): δ 9.58 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7.26 (1H, m), 6,98 (1H, m), 6,48 (1H, s), 5.30 (1H, m), 3.99 (3H, s), 3,50 (4H, m), 2,20 (2H, m), 1,27 (9H, s), 1,02 (H, s). LC-MS (ESI) m/z 619 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 109

Preparación de (S)-1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(1-(metilpirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0340]**

Ejemplo 109A: A una solución de (S) - terc -butilo 3- (4- (3- (3- (5- terc butilisoxazole-3-il) ureido) fenoxi) -7-metoxiquinazolin-6-iloxi) pirrolidin Se añadió 1-carboxilato de metilo (300 mg, ~ 0,40 mmol), una solución 4N de HCl en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter etílico para producir (S) -1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6-(pirrolidin-3- iloxi) quinazolin-4- iloxi) dihidrocloruro fenil) urea (215 mg, 91%). LC-MS (ESI) m/z 519 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 109B: A una solución de (S) -1- urea (-butilisoazol-3-il 5-terc) -3- (3- (7-metoxi-6- (pirrolidin-3-iloxi) quinazolin-4- iloxi) fenil) dihidrocloruro (110 mg, 0,18 mmol) y ácido acético (12 mL, 0,2 mmol) en DMA (1,5 mL), se añadió una solución acuosa al 37% de formaldehído (29 mL, 0,36 mmol) y NaBH (OAc) 3 (57 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con una mezcla 8/2 de acetato de acetato/ THF. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporó la solución y se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por medio de HPLC. Rendimiento: 82 mg (85%). <sup>1</sup>HNMR (dmsó-d<sub>6</sub>): δ 10,62 (1H, s), 10,10 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,37 (3H, m), 6,93 (1H, d), 6,47 (1H, s), 5,12 (1H, m), 3,99 (3H, s), 2,76 (4H, m), 2,35 (2H, m), 2,28 (3H, s), 1,25 (9H, s). LC-MS (ESI) m/z 533 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 110

Preparación de (S)-1-(5-terc-butylisoazol-3-il)-3-(3-(6-(1-(2,2-(difluoroetil)pirrolidin-3- iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

15 **[0341]** A una mezcla de una solución de NaHCO<sub>3</sub> (47 mg en 1,5 mL, 0,561 mmol) y acetato de etilo (3 mL), se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (48 mL, 0,22 mmol). Después de calentar a 40 °C, (S) -1- (5-terc-butylisoazol-3-il) -3- (3- (7- metoxi-6- (pirrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-iloxi) fenil)urea se añadió dihidrocloruro de urea (110 mg, 0,187 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice, usando diclorometano / metanol como fase móvil. Rendimiento: 40 mg (37%). <sup>1</sup>HNMR (dmsó-d<sub>6</sub>): δ 9,58 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,2 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,48 (1H, s), 5,15 (1H, m), 5,15 (1H, m), 3,99 (3H, s), 2,91 (6H, m), 2,40 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,27 (9H, s). LC-MS (ESI) m/z 583 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 111

Preparación de (S)-1-(5-terc-butylisoazol-3-il)-3-(3-(6-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### 30 **[0342]**

Ejemplo 111A: Síntesis de(S) -1- (5-terc-butylisoazol -3-il) -3- (3- (7-metoxi-6-(oxiran-2-ilmetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea a una solución de 1- (5-terc-butylisoazol-3-il) -3- (3- (6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (120 mg, se añadió 0,267 mmol) en DMF (4 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,32 mmol) y (S) (+) epíclorhidrina (104 mL, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 80 °C en condiciones de microondas durante 2 h. La mezcla se diluyó con una THF (15/5) / mezcla de acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de eliminar el disolvente, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 135 mg (100%). LC-MS (ESI) m/z 506 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 111B: A una solución de (S) -1- (5-terc-butylisoazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (oxiran-2-ilmetoxi) quinazolin se añadió 4-iloxi) fenil) urea (129 mg, 0,260 mmol) en DMF (2 mL), 1-metilpiperazina (144 mL, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 8 h. La mezcla se purificó en HPLC. Rendimiento: 28 mg (17%). <sup>1</sup>HNMR (dmsó-d<sub>6</sub>): δ 9,74 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,58 (2H, s), 7,41 (2H, m), 7,26 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,48 (1H, s), 4,90 (1H, bs), 4,15 (2H, m), 4,00 (3H, s), 2,40 (10H, m), 2,06 (3H, s), 1,29 (9H, s). LC-MS (ESI) m/z 606 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 112

Preparación de (R)-1-(5-terc-butylisoazol-3-il)-3-(3-(6-(2- hidroxi (3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### 50 **[0343]**

Ejemplo 112A: 1-(5-terc-butylisoazol -3-il)-3-(3-(6- metoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea (320 mg, se hicieron reaccionar 0,712 mol) y (R) (-) epíclorhidrina (288 mL, 3,56 mmol) mediante el mismo procedimiento descrito antes en el Ejemplo 111A para proporcionar (R) -1- (5-terc-butylisoazol-3-il) -3- (3- (7-metoxi-6- (oxiran-2-ilmetoxi) quina-

55 Zolin-4- iloxi) fenil) urea (160 mg, 44%). LC-MS (ESI) m/z 506 (M + H)<sup>+</sup>.  
Ejemplo 112B: partiendo de (R)-1-(5-terc-butylisoazol 3) -3- (3- (7-metoxi-6- (oxiran-2-ilmetoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea seguido del mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 111B para proporcionar (R) -1- (5-terc-butylisoazol-3-il) -3- (3- (6- (2-hidroxi-3- (4metilpiperazin -1-il) propoxi)-4-iloxi -7-metoxiquinazolin) fenil) urea (18 mg, 12%). <sup>1</sup>HNMR (dmsó-d<sub>6</sub>): δ 9,74 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,58 (2H, s), 7,41 (2H, m), 7,26 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,48 (1H, s), 4,90 (1H, bs), 4,15 (2H, m), 4,00 (3H, s), 2,40 (10H, m), 2,06 (3H, s), 1,29 (9H, s). LC/MS: M+1: 606.

#### Ejemplo 113

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)-3-(5-fenylisoxazol-3-il)urea

#### 65 **[0344]**

Ejemplo 113A. A una suspensión de carbonato de cesio (13,3 mmol) en THF se añadió 3-aminofenol (1,45 g, 13,3 mmol). Después de agitar 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (3,0 g, 13,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró en vacío para proporcionar 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (3,62 g, 12,2 mmol, 91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 298 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 113B: 5-fenilisoxazol-3-amina (428 mg, 2,67 mmol) en tetrahydrofurano (4,8 ml) se trató con carbonato de potasio (481 mg, 3,47 mmol) y fenilo cloroformate (0,67 ml, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en cloroformo, se lavó con salmuera, y los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 8: 2) para proporcionar fenil 5-fenilisoxazol-3-ilcarbamato (599 mg, 80%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (bs, 1H), 7.78 (d, 2H), 7,45 (m, 6H), 7.26 (m, 2H), 7.12 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 281 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 113C: 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (90 mg, 0,3 mmol), en tetrahydro- furano (1,5 ml) se trató con N, N-diisopropiletilamina (78 m l, 0,45 mmol), 4- (dimetilamino) piridina (1,8 mg, 0,015 mmol) y 5-fenil-3-fenilisoxazol ilcarbamato del paso anterior (126 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y los orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La concentración bajo presión reducida dio un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de fenilhexilo). El sólido se trituró con éter dietílico anhidro para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5-fenilisoxazol-3-il)urea como sólido (47,16 mg, 32%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.87-7,51 (m, 4H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 4.00 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 484 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 114

#### Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-iloxi)fenil)-3-(3-fenilisoxazol-5-il)urea

#### **[0345]**

Ejemplo 114A: 3-fenilisoxazol-5-amina (456 mg, 2,85 mmol) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 113B mediante el uso de un exceso de cloroformiato de fenilo (10,2 mmol). Purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 8: 2) dio fenilo 3-fenilisoxazol-5-ilcarbamato (675 mg, 84%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, 2H), 7,47-7,40 (m, 5H), 7.32-7.19 (m, 3H), 6.54 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 281 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 114B: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 113C, mediante el uso de compuesto 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (90 mg, 0,3 mmol) y fenilo compuesto 3-fenilisoxazol-5-ilcarbamato del paso anterior (126 mg, 0,45 mmol) para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-fenilisoxazol-5-il) urea como un sólido blanco (63,34 mg, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,4 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.83-7,48 (m, 7H), 7,42 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.00 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 484 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 115

#### Preparación 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- ilitio) fenil) -3- (3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)urea

#### **[0346]**

Ejemplo de referencia 115A Paso 1: 1-metoxi-3-nitro-5-(trifluorometil) benceno (1,33 g, 6,0 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16A Paso 3 para proporcionar 3-metoxi-5- (trifluorometil) anilina (1,11 g, 5,8 mmol, 97%). LC-MS (ESI) m/z 192 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 115A Paso 2: A THF se añadió 3-metoxi-5- (trifluorometil) anilina (1,10 g, 5,7 mmol), carbonato de potasio (2 equivalentes), cloroformiato de fenilo (3 equivalentes) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 equivalente) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-15% EtOAc / hexanos) para proporcionar fenil (Trifluorometil) fenilcarbamato-5- metoxi-3 (1,02 g, 3,28 mmol, 57%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,59 (s, 1H), 7,50 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 3.81 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 312 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 115B: 3-aminotiofenol (1,42 ml, 13,3 mmol) y 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (3,0 g, 13,3 mmol) se hicieron reaccionar mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 para proporcionar 3- (6,7-io dimetoxiquinazolin-4-ilth-) anilina (4,32 g, 13.8mmol, 100% (húmedo con H 2 O)). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.34 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H); LC-MS (ESI) mlz 314 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 115C: A 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del paso anterior (94 mg, 0,3 mmol) en THF (3 ml) se añadió fenil 3-metoxi-5- (trifluorometil) fenilcarbamato de Referencia Ejemplo 115A (140 mg, 0,45 mmol), diisopropiletilamina (80  $\mu$ L, 0,45 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (4 mg, 0,03 mmol). La solución se agitó a 50 ° C durante la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. A continuación, el sólido se filtró para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-metoxi-5- (trifluorometil) fenil) urea (89 mg, 0,17 mmol, 56%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.81 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 531 (M + H) $^+$ .

#### 10 Ejemplo de referencia 116

##### Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)urea

15 **[0347]** Se hicieron reaccionar 3 (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 g, 0,3 mmol) y fenilo 3-metoxi-5- (tri- fluorometil) fenilcarbamato del Ejemplo de referencia 115A(140 mg, 0,45 mmol) mediante el procedimiento en el Ejemplo 115C para proporcionar 1 (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-metoxi-5- (trifluorometil) fenil) urea (71 mg, 0,14 mmol, 46%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.19 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); LGMS (ESI) m/z 515 (M + H) $^+$ .

#### 20 Ejemplo de referencia 117

##### Preparación de 1- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (2-metoxietoxi) -5-(trifluorometil)fenil)urea

25 **[0348]**

Ejemplo de referencia 117A Paso 1: A 1-meuloxi-3-nitro-5- (trifluorometil) benceno (2,21 g, 10,0 mmol) en DCM a 0 ° C se añadió BBr<sub>3</sub> (10 equivalentes) gota a gota durante 5 minutos. La solución se dejó calentar a ta durante la noche momento y se inactivó con sat, NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar 3-nitro-5- (trifluorometil) fenol (778 mg, 3.76 mmol, 37%),  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 208 (M + H) $^+$ .

35 Ejemplo de referencia 117A Paso 2: Se hicieron reaccionar 3-nitro-5- (trifluorometil) fenol (770 mg, 3,72 mmol) y 1-bromo-2-metoxi-yetano (1,75 ml, 19 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 40A Paso 3 para proporcionar 1- (2-metoxietoxi) -3-5--nitro (trifluorometil) benceno (456 mg, 1,72 mmol, 46%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4,36 (dd, 2H), 3.71 (dd, 2H), 3,31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 266 (M + H) $^+$ .

40 Ejemplo de referencia 117A Paso 3: Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo 16A Paso 3, pero sustituyendo benzoato con 1 (2-metoxietoxi) -3-nitro-5- (trifluorometil) benceno (450 mg, 1,70 mmol) para proporcionar 3- (2-yetoxi methox-) -5- (trifluorometil) anilina (419 mg, 1,76 mmol, 100%),  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,49 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,73 (br s, 2H), 4,05 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 3,29 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 236 (M + H) $^+$ .

45 Ejemplo de referencia 117A Paso 4: 3- (2-metoxietoxi) -5- (trifluorometil) anilina (415 mg, 1,75 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 115A Paso 2 para proporcionar fenilo 3- (2-metoxietoxi) -5- (trifluorometil) fenilcarbamato (524 mg, 1,48 mmol, 84%). LC-MS (ESI) m/z 356 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de referencia 117B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, 3-aminofenol (1,21 g, 11,1 mmol) y 4-cloro-6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolina (2,85 g, 10,6 mmol) se hicieron reaccionar para proporcionar 3- (6-metoxi-7- (2- metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina (1,22 g, 3,58 mmol, 34%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 3,31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 342 (M + H) $^+$ .

50 Ejemplo de referencia 117C: 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina del paso (102 mg, 0,3 mmol) se hizo reaccionar con fenilo 3- (2-metoxietoxi) -5- (trifluorometil) fenilcarbamato de Ejemplo de Referencia 117A (160 mg, 0,45 mmol) de la manera descrita en el Ejemplo de Referencia 115C. El producto final se purificó por cromatografía en columna (25-100% de EtOAc / hexanos, a continuación, 5-10% MeOH / DCM) para proporcionar 1- (3- (6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea (137 mg, 0,23 mmol, 76%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 603 (M + H) $^+$ .

#### 60 Ejemplo de referencia 118

##### Preparación de 1-(3-tert-butilfenil-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

65 **[0349]**

Ejemplo de referencia 118A: A THF (15 ml) se añadió 3- *terc* -butilaniilina (447 mg, 3 mmol), carbonato de potasio (828 mg, 6 mmol), cloroformiato de fenilo (1,13 ml, 9 mmol), y dimetilaminopiridina (36 mg, 0,30 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró *en vacío* y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 - 15% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 3-*terc*-butilfenil hilcarbamate (458 mg, 1,70 mmol, 57%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 - 7,10 (m, 7H), 7,08 (d, 1H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) *m/z* 270 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 118B: El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del ejemplo 113A (90 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-*terc*-butilfenilcarbamate del paso anterior (114 mg, 0,42 mmol) usando el Ejemplo 115C. El producto final se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25-100% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 1- (3-*terc*-butilfenil) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (83 mg, 0,18 mmol, 58%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 7,31 - 7,14 (m, 3H), 7,05 - 6,86 (m, 2H), 4,00 (s, 6H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) *m/z* 473 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 119

##### Preparación de 1-(3-*terc*-butilfenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietilquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0350]** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina a partir del Ejemplo de Referencia 117B (103 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-*terc*- butilfenilcarbamate del ejemplo de referencia 118A (114 mg, 0,42 mmol) usando el Ejemplo de Referencia 115C. El producto final se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25-100% de EtOAc / hexanos) para dar 1- (3-*terc*-butilfenil) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin 4-iloxi) fenil) urea (74 mg, 0,14 mmol, 48%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,36 (m, 3H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); LC-MS (ESI) *m/z* 517 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 120

##### Preparación de 1-(3-*terc*-butilfenil)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

**[0351]** 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina a partir del Ejemplo de Referencia 115B (94 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3- *terc*-butilfenilcarbamate del ejemplo de referencia 118A (114 mg, 0,42 mmol) e hicieron reaccionar como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 115C para proporcionar 1 (3-*terc*-butilfenil) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (71 mg, 0,14 mmol, 48%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 7,28-7,17 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) *m/z* 489 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 121

##### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5-metilisoxazol-3-il) urea

#### **[0352]**

Ejemplo 121A: 5-metilisoxazol-3-amina (490 mg, 5,0 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo de Referencia 118A para dar fenil 5-metilisoxazol-3-ilcarbamato (425 mg, 1,95 mmol, 39%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,14 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,47 (s, 1H), 2,38 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 219 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 121B: Se hicieron reaccionar 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,3 mmol) y fenilo 5- metilisoxazol-3-ilcarbamato de la etapa anterior (98 mg, 0,42 mmol) usando el Ejemplo de Referencia 115C para proporcionar 1- (3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) -3- (5-metilisoxazol-3-il) urea (31 mg, 0,074 mmol, 25%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,35 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 422 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 122

##### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropilisoxazol-5-il)urea

#### **[0353]**

Ejemplo 122A Paso 1: Una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,95 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 48,75 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml), se calentó a 75 ° C. A esto se añadió una mezcla de isobutirato de metilo (3,19 g, 31,25 mmol) y acetonitrilo seco (2,56 ml, 48,75 mmol), gota a gota en el transcurso de 45 minutos. La suspensión de color amarillo pálido resultante se calentó a 70 ° C durante otras 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y la solución resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N acuoso y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas de éter combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> a continuación se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-metil-3-oxopentanonitrilo como un aceite amarillo (2,71 g, 78%) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,53 (s, 2H), 2,81 (septet, J = 6 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6 Hz, 6H).

Ejemplo 122A Paso 2: A una solución agitada de hidróxido de sodio (238 mg, 5,95 mmol) y 4-metil-3-oxopentanonitrilo del paso anterior (600 mg, 5,41 mmol) en una mezcla de agua (5 ml) y etanol (5 ml), se añadió sulfato de hidroxilamina (977 mg, 5,95 mmol). La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con solución de hidróxido de sodio 1 N acuoso, después se calentó a 80 ° C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido combinado se dividió con agua (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentró a presión reducida para proporcionar 3-isopropilisoxazol-5-amina en forma de un sólido de color crema (530 mg, 78%) que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.00 (s, 1H), 4,39 (brs, 2H), 2.89 (septet, J = 6 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 127 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 122A Paso 3: A una mezcla agitada de 3-isopropilisoxazole-5-amina (250 mg, 1,98 mmol) y carbonato de potasio (634 mg, 4,59 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 ml) se añadió cloroforniato de fenilo (341 mg, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, se continuó luego añadiendo cloroforniato de fenilo adicional (341 mg, 2,18 mmol) y agitando durante otras 15 h. La mezcla resultante se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, después se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. Se realizó una purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 4% a 40% acetato de etilo en hexanos y proporcionó fenil-3 isopropilisoxazol-5-ilcarbamato como un sólido incoloro (330 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (brs, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 3.02 (septet, J = 6 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 247 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 122B: Una solución agitada de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,30 mmol), 3-fenil isopropilisoxazol-5-ilcarbamato del paso anterior (89 mg, 0,36 mmol), N, N- diisopropiletilamina (58 mg, 0,45 mmol) y 4- (dimetilamino) piridina (1,8 mg, 0,015 mmol) en tetrahidrofurano seco (1,5 ml), se calentó a 50°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la concentración bajo presión reducida proporcionó un residuo que se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) .La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante preparativa HPLC (usando columna de fase inversa de fenilhexilo, se eluyó con gradiente de disolvente B = 0,05% HOAc/CH 3CN y disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O) para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- isopropilisoxazol-5-il) urea como un sólido incoloro (25 mg, 19%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (brs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.39-7,44 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 2.90 (septet, J = 6 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 123

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-tetrahidro-2H-piran-4-il-isoxazol-5-il-urea

#### **[0354]**

Ejemplo 123A Paso 1: Preparado a partir de metil tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo (3 g, 20,80 mmol) de acuerdo con el método descrito para 4-metil-3-oxopentanonitrilo en el Ejemplo 122A Paso 1, para proporcionar 3-oxo-3- (tetrahidro-2 H -piran-4-il) propanonitrilo como un aceite amarillo (760 mg, 24%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96-4.05 (m, 2H), 3,52 (s, 1H), 3.42-3,50 (m, 2H), 2.82 and 2.59 (2 x m, 1H), 1,67-1,90 (m, 4H).

Ejemplo 123A Paso 2: Preparado a partir de 3-oxo-3- (tetrahidro-2H-piran-4-il) propanonitrilo (350 mg, 2,29 mmol) de acuerdo con el método descrito para amina 3-isopropilisoxazol-5-en el Ejemplo 122A Paso 2, para proporcionar 3- (tetrahidro 2 H- piran-4-il) isoxazol-5-amina en forma de un sólido incoloro (170 mg, 44%) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.01 (s, 1H), 4.40 (brs, 2H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.46-3,55 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 169 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 123A Paso 3: Preparado a partir de 3- (tetrahidro-2H-piran-4-il) isoxazol-5-amina (170 mg, 1,01 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbamato en el ejemplo 122A Paso 3, para proporcionar fenilo 3- (tetrahidro-2H-piran-4-il) isoxazol-5-ilcarbamato como un sólido incoloro (164 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (brs, 1H), 7.39-7,45 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 4.02-4.08 (m, 2H), 3.48-3,57 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 289 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 123B: Se hizo reaccionar 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,3 mmol) con fenilo 3- (tetrahidro-2H-piran-4-il) isoxazol-5-ilcarbamato (104 mg , 0,36 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el ejemplo 122B para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (tetrahidro-2H-piran-4-il) isoxazol-5-il) urea como un sólido de color crema (68 mg, 46%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,25 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56-7,58 (m, 2H), 7.39-7,44 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.99-4.00 (2 x s, 6H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 492 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 124

#### Preparación de 1-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

#### **[0355]**

Ejemplo 124A Paso 1: Preparado a partir de carboxilato de ciclopropano de metilo (3,13 g, 31,25 mmol) de acuerdo con el método descrito para 4-metil-3-oxopentanonitrilo Ejemplo 122A Paso 1, para proporcionar 3-ciclopropil-3-oxopentanonitrilo como un aceite amarillo (2,12 g, 62%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.63 (s, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,18-1,25 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 2H).

5 Ejemplo 124A Paso 2: Preparado a partir de 3-ciclopropil-3-oxopentanonitrilo (1 g, 9,17 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-isopropilisoxazol-5-amina en el Ejemplo 122A Paso 2, para proporcionar 3-ciclopropilisoxazol-5-amina en forma de un aceite amarillo (760 mg, 67%) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.78 (s, 1H), 4,37 (brs, 2H), 1,85 (m, 1H), 0,93-0,99 (m, 2H), 0,75-0,81 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 125 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 124A Paso 3: Preparado a partir de 3-ciclopropilisoxazol-5-amina (300 mg, 2,42 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbamato en el Ejemplo 122A Paso 3, para proporcionar fenilo 3-ciclopropil isoxazol-5-ilcarbomato como aceite amarillo (420 mg, 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (brs, 1H), 7.39-7,44 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,01-1,05 (m, 2H), 0,82-0,88 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 245 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 124B: 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-ciclopropilisoxazol-5-ilcarbomato de la etapa anterior (88 mg, 0,36 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B para proporcionar 1- (3-ciclopropilisoxazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (65 mg, 49%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,17 (brs, 1H), 9,05 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,98-4,00 (2 x s, 6H), 1,91 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 2H), 0,71-0,75 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 448 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 125

25 Preparación de 1-(2-cianopropano-2-il)isoxazol-5-il-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

#### **[0356]**

30 Ejemplo 125A Paso 1: Preparado a partir de acetato de 2-ciano-2-metilpropanoato (3 g, 21,25 mmol) de acuerdo con el método descrito para 4-metil-3-oxopentanonitrilo en el Ejemplo 122A Paso 1, para proporcionar 2,2-dimetil-3-oxopentanedinitrilo como un amarillo aceite (1,40 g, 48%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.98 (s, 2H), 1,60 (s, 6H). Ejemplo 125A Paso 2: Preparado a partir de 2,2-dimetil-3-oxopentanedinitrilo (500 mg, 3,68 mmol) e hidroxilamina sulfato (332 mg, 2,02 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-isopropilisoxazol-5-amina en Ejemplo 122A Paso 2. Se realizó una purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% a 60%, y proporcionó aminoisoxazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo como sólido incoloro (130 mg, 23%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.22 (s, 1H), 4.58 (brs, 2H), 1,72 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 152 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 125A Paso 3: Preparado a partir de 2- (5-aminoisoxazol-3-il) -2-metilpropanonitrilo (130 mg, 0,861 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbomato en ejemplo 122A Paso 3, para proporcionar fenilo 3- (2-cianopropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbomato como un sólido incoloro (93 mg, 40%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (brs, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 1,83 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 272 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 125B: Preparado a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,30 mmol) y el carbamato del paso anterior (90 mg, 0,332 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B, excepto la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 100% de diclorometano a 10% de metanol en diclorometano proporcionó 1- (3- (2-cianopropan-2-il) isoxazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-2-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (55 mg, 39%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,51 (brs, 1H), 9,12 (brs, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,56-7,57 (m, 2H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 1,68 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 475 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 126

55 Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-(2- fluoropropano-2-il)isoxazol-5-il)urea

60 **[0357]** 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del ejemplo 113A (89 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3 (2-fluoroproteínico-2-il) isoxazol-5-ilcarbomato del ejemplo 42A (95 mg, 0,36 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el método descrito para 1 (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3 - (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B para proporcionar 1 (3- (6,7-4-iloxi dimetoxiquinazolin) fenil)-3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol -5-il) urea como un sólido incoloro (63 mg, 45%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,50 (brs, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57-7,58 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,99 4,00 (2 x s, 6H), 1,67 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 468 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 127

65 Preparación de 1- (3- (6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5-(1-metilciclopropil)isoxazol-3-il)urea

**[0358]**

- 5 Ejemplo 127A Paso 1: Preparado a partir de metil 1-metilciclopropano-1-carboxilato de metilo (3 g, 26,28 mmol) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 122A Paso 1 para 4-metil-3-oxopentanitrilo para proporcionar 3- (1-metilciclopropilo) -3-oxopentanitrilo como un aceite amarillo (2,28 g, 71 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,59 (s, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,33-1,37 (m, 2H), 0,89-0,91 (m, 2H).
- 10 Ejemplo 127A Paso 2: Preparado a partir de 3- (1-metilciclopropilo) -3-oxopentanitrilo (1 g, 8,13 mmol) de acuerdo con el método descrito para 5- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con 12% a 60% acetato de etilo en hexanos proporcionó 5- (1-metilciclopropil) isoxazol-3-amina en forma de un sólido incoloro (80 mg, 7%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.51 (s, 1H), 3.90 (brs, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,79 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 139 (M + H)<sup>+</sup>.
- 15 Ejemplo 127A Paso 3: Preparado a partir de 5- (1-metilciclopropil) isoxazol-3-amina (80 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbamato en el ejemplo 122A Paso 3, para proporcionar fenilo 5- (1-metilciclopropil)isoxazol-3-ilcarbonato como sólido incoloro (105 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (brs, 1H), 7.39-7,44 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,20-1,24 (m, 2H), 0,84-0,87 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 259 (M + H)<sup>+</sup>.
- 20 Ejemplo 127B: 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,3 mmol) y fenilo 5- (1-metilciclopropilo) isoxazol-3-ilcarbamato (93 mg, 0,36 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el método descrito para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el ejemplo 122B para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5- (1-metilciclopropil) isoxazol-3-il) urea como un sólido incoloro (80 mg, 58%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7.38-7,43 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 3.99-4.00 (2 x s, 6H), 1,39 (s, 3H), 1,06-1,10 (m, 2H), 0,86-0,90 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 462 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 128Preparación de 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(g-metoxi-2-metilpropano-2-il)isoxazol-5-il)urea30 **[0359]**

- Ejemplo 128A Paso 1: Preparado a partir de metil 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoato (8 g, 54,7 mmol) de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 122A Paso 1 para 4-metil-3-oxopentanitrilo. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo proporcionó 5-metoxi-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo como aceite amarillo (2,5 g, 29%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72 (s, 2H), 3,32-3,33 (m, 5H), 1,18 (s, 6H).
- 35 Ejemplo 128A Paso 2: Preparado a partir de 5-metoxi-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (500 mg, 3,22 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-isopropilisoxazol-5-amina en el ejemplo 122A Paso 2, para proporcionar 3- (1-metoxi-2-metilpropano-2-il) isoxazol-5-amina como un aceite de color naranja (380 mg, 69%) que se usó en la paso siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.08 (s, 1H), 4.41 (brs, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).
- 40 Ejemplo 128A Paso 3: Preparado a partir de 3- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-5-amina (100 mg, 0,59 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbamato en el ejemplo 122A Paso 3, para proporcionar fenilo 3- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato como un aceite que no se purificó aún más.
- 45 Ejemplo 128B: 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del ejemplo 113A (40 mg, 0,13 mmol) y fenilo 3- (2-metil-2-il 1-metoxi) isoxazol-5-ilcarbamato del paso anterior (50 mg, 0,18 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el ejemplo 122B. La purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa de gel de sílice eluyendo con 10% de metanol en diclorometano proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-5-il) urea como un sólido amarillo pálido (35 mg, 54%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,17 (brs, 1H), 9,05 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,98-4,00 (2 x s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 1,20 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 12955 Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea**[0360]**

- 60 Ejemplo de referencia 129B: El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina Ejemplo 113A (89 g, 0,3 mmol) y fenilo 3- (2-metoxietoxi) -5- (trifluorometil) fenilcarbamato del ejemplo 117A (160 mg, 0,45 mmol) de la manera descrita en El Ejemplo de referencia 115C. El producto final se purificó por cromatografía en columna (25-100% de EtOAc / hexanos, a continuación, 5-10% MeOH / DCM) para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (2-metoxietoxi) -5- (trifluorometil) fenil) urea (150 mg, 0,27 mmol, 90%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7,61 -7,57 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 -

7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 559 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 130

5

Preparación de 1-(3-(6,7, - dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-[(5-(1-metoxii-2-metilpropano-2-il)isoxazol-3-il)urea

### **[0361]**

10 Ejemplo 130A Paso 1: A una mezcla de 5-metoxi-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1 g, 6,5 mmol) en etanol (100 ml), se añadió hidróxido de sodio 96% (308 mg, 7,70 mmol). A esto se añadió una solución de hidroxilamina clorhidrato (537 mg, 7,70 mmol) en agua (100 ml). La solución resultante (pH 7,8) se agitó a 60 ° C durante 22 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Para este ácido clorhídrico concentrado se añadió (3 ml, 36 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (80°C) durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el etanol y el residuo se mezcló con hidróxido de sodio al 30% (2,1 g). La mezcla se agitó con cloroformo. La capa de cloroformo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó 5- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina en forma de un sólido incoloro (350 mg, 32%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.60 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (brs, 2H), 1.28 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 171 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 130A Paso 2: Preparado a partir de 5- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina (30 mg, 0,176 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbamato en el Ejemplo 122A Paso 3, para proporcionar fenilo 5- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato como un aceite (50 mg, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (brs, 1H), 7.42-7.43 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

25 Ejemplo 130B: Preparado a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (50 mg, 0,16 mmol) y fenilo 5- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato del Ejemplo 130A (50 mg, 0,17 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5- il) urea en el ejemplo 122B. La purificación mediante TLC preparativa de gel de sílice eluyendo con 10% de metanol en diclorometano proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea como un sólido incoloro (38 mg, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57-7.58 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.38 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.24 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 131

35

Preparación of 1-(3-(6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-hidroxi-2- metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

### **[0362]**

40 Ejemplo 131 A Paso 1: Una solución de metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato (5,00 g, 38 mmol), N, N -diisopropiletilamine (7,30 g, 57 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (6,80 g, 45 mmol) en DMF seca ( 70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución de reacción se inactivó con agua (225 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración bajo presión reducida proporcionó 3- (terc-butildimetilsililoxi) -2,2-panoate dimetilpro- como un aceite incoloro (9,36 g, 100%). Se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.64 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

45 Ejemplo 131A Paso 2: Preparado a partir de metil 3- (terc-butildimetilsililoxi) -2,2-dimetilpropanoato (6 g, 24,39 mmol) de acuerdo con el método descrito para 4-metil-3-oxopentanonitrilo el Ejemplo XA Paso 1. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 33% acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 5-hidroxi-4,4-dimetil-3-oxopentanen-itrilo como aceite amarillo (1 g, 29%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 1,19 (s, 6H).

50 Ejemplo 131 A Paso 3: Preparado a partir de 5-hidroxi-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1 g, 7,90 mmol) de acuerdo con el método descrito para 5- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina. La purificación mediante recristalización a partir de éter dietílico proporcionó 2- (3-aminoisoxazol-5-il) -2-metil-1-ol como un sólido incoloro (600 mg, 49%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.64 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2,30 (brs, 2H), 1,31 (s, 6H).

55 Ejemplo 131A Paso 4: Preparado a partir de 2- (3-aminoisoxazol-5-il) -2-metil-1-ol (100 mg, 0,60 mmol) de acuerdo con el método descrito para 3-fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbamato en el ejemplo 122A Paso 3, para proporcionar fenilo 5- (1-hidroxi-2-metilpropano-2-il)isoxazol-3-ilcarbamato como un sólido incoloro (120 mg, 72%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (brs, 1H), 7.42-7.43 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 1,98 (brs, 1H), 1,32 (s, 6H).

60 Ejemplo 131B: Preparación del producto final: Preparado a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (30 mg, 0,10 mmol) y fenilo 5- (1-hidroxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato de la etapa anterior (41 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- ( 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B. La purificación mediante TLC preparativa eluyendo con 10% de metanol en diclorometano proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5- (1-hidroxi-2-metil-2-il) isoxazol- 3-il)urea como sólido (30 mg, 61%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (brs, 1H), 8.99 (brs, 1H), 8.56 (s,

65

1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,95 (brs, 1H), 3,98-3,99 (2 x s, 6H), 3,43 (s, 2H), 1,20 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 480 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 132

5

#### Preparación de 1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

#### **[0363]**

10 Ejemplo 132A: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 113B 3-tert-butilisoxazol-5-amina (620 mg, 4,4 mmol) se hizo reaccionar para proporcionar fenilo 3-tert-butilisoxazol-5-ilcarbamato (1,02 g, 89%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,81 (bs, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 261 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 132B: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C con 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113 A (90 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-tert-butilisoxazol-5-ilcarbamato de la etapa anterior (118 mg, 0,45 mmol) para dar 1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea (41 mg, 29%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 464 (M + H)<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 133

#### Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropilisoxazol-3-il) urea

#### **[0364]**

Ejemplo 133A Paso 1: En un matraz secado al horno equipado con un condensador y una entrada de argón, hidruro de sodio, 60% en aceite mineral, (2,4 g, 61,10 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (26 ml). La suspensión se sometió a reflujo bajo argón y una mezcla de acetonitrilo anhidro (3,2 ml, 61,10 mmol) y metilisobutyrate (4 g, Se añadió 39,16 mmol) gota a gota durante cincuenta minutos. Después de la adición era completa, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se disolvió con agua (150 ml). Éter dietílico (150 ml) se añadió y las dos fases se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH = 1 con ácido clorhídrico acuoso al 10% y los extractos orgánicos se extrajeron dos veces con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-metil-3-oxopentanonitrilo (3,12 g, 72%) como un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,54 (s, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 1,19 (d, 6H).

30 Ejemplo 133A Paso 2: 4-metil-3-oxopentanonitrilo se añadió a una mezcla de etilenglicol (4,7 ml, 84 mmol) y clorotrimetilsilano (10,6 ml, 84 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml). La mezcla se agitó a 40 ° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente una solución de bicarbonato sódico al 5% (50 ml) se añadió, la capa se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El concentrado resultante purificado por cromatografía de gel de sílica (hexano / acetato de etilo 8: 2) para proporcionar 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il) acetónitrilo (3,38 g, 78%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,21-4,16 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 0,96 (D, 6H).

40 Ejemplo 133A Paso 3: A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (6,3 g, 91,7 mmol) en metanol (2,5 ml), se añadió amoniaco líquido (15,7 ml, 7 N en metanol) y la suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A cantidad catalítica de 8-hidroxiquinoleina se añadió a la mezcla, seguido de 2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il) acetónitrilo (3,38 g, 22 mmol) como una solución en metanol (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 ° C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se separó por filtración y se lavó con diclorometano. La solución se concentró bajo presión reducida, y se reconcentró tres veces a partir de tolueno para proporcionar N'-hidroxi-2-(2-iso-propil-1,3-dioxolan-2-il) acetimidamide (3,9 g, 94%) como un sólido de color amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,01 (bs, 2H), 4,05-3,94 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,03-1,94(m, 1H), 0,95 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 189 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 133A Paso 4: N'-hidroxi-2-(2-isopropil-1,3-dioxolan-2-il) acetimidamide (1,8 g, 9,57 mmol) se disolvió en etanol (12 ml) y se acidificó a pH = 1 con ácido clorhídrico acuoso al 37%. La mezcla se sometió a calentamiento por microondas a 120 ° C durante 30 minutos. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano, se añadió una solución de bicarbonato sódico saturado hasta que la solución se convirtió en básico (pH= 11) y la capa orgánica se separó. Después de múltiples extracciones de la fase acuosa con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 1: 1) para proporcionar 5-isopropilisoxazol-3-amina (819 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,52 (s, 1H), 3,89 (bs, 2H), 2,96-2,91 (m, 1H), 1,27 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 127 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 133A Paso 5: Se usó el procedimiento descrito en el el Ejemplo 113B, pero usando 5-isopropilisoxazol-3-amina (816 mg, 6,5 mmol) como amina, para proporcionar 5-fenil-3-isopropilisoxazol ilcarbamato (1,24 g, 77%). <sup>1</sup>H

65

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (bs, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 1.3 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 247 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 133B: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C utilizando 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (90 mg, 0,3 mmol) y 5-fenil-3-isopropilisoxazol ilcarbamate desde el paso anterior (110 mg, 0,45 mmol) para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5-il-3-isopropilisoxazol) urea (79 mg, 59%) como un sólido blanco después de la purificación por HPLC preparativa (columna de fase inversa de fenilhexilo).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.41 (t, 2H) 7.27 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.01-2.99 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 134

##### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio) fenil) -3- (5-isopropilisozaxol-3-il) urea

**[0365]** El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el el Ejemplo 113C con 3- (6,7-dimetoxiquina- Zolin-4-iltio) anilina descrito en El Ejemplo de referencia 115B (94 mg, 0,3 mmol) y 5-fenil isopropilisoxazol- bamate 3-ilcar- descrito en el Ejemplo 133A (110 mg, 0,45 mmol). La precipitación del producto deseado detecta la finalización de la reacción. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (5-isopropilisoxazol-3-il) urea (96,26 mg, 69%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.99 (s,6H), 3.04-3.00 (m, 1H), 1,23 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 466 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 135

##### Preparación de 1-(5-ciclopentilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0366]**

Ejemplo 135A Paso 1: De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 133A Paso 1 metil ilate ciclopentanecarbox- (4 g, 31,25 mmol), acetonitrilo anhidro (2,55 ml, 48,75 mmol) e hidruro de sodio, 60% en aceite mineral, (1,95 g, 48,75 mmol) en anhidro tetrahidrofurano (25 ml) se hicieron reaccionar para proporcionar 3-ciclopentil-3-oxopropanenitrile (3,97 g, 93%) como un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,5 (s, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 1,95-1,62 (m, 8H).

Ejemplo 135A Paso 2: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133A Paso 2, se añadió panenitrile 3-ciclopentil-3-oxopro- (2 g, 14 mmol) a una mezcla de etilenglicol (2,4 ml, 44 mmol) y clorotrimetilsilano (5,5 ml, 44 mmol) para proporcionar 2- (2-ciclopentil-1,3-dioxolan-2-il) acetónitrilo (1,5 g, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,23-4.15 (m, 2H), 4.12-4.01 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.42-2,30 (m, 1H), 1,81-1,45 (m, 8H).

Ejemplo 135A Paso 3: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 133A Paso 3, una mezcla de 2-(2-ciclopentil-1,3-dioxolan- 2-il) acetónitrilo (1,5 g, 8,3 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina (3,17 g, 45,5 mmol) y amoníaco líquido (7,8 ml, 7 N en metanol), para proporcionar 2- (2-ciclopentil-1,3 dioxolan-2-il) -N'-hidroxiacetimidamide, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.11 (bs, 2H), 4,20-3.95 (m, 4H), 2,38 (s, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,73-1,41 (m, 8H); LC-MS (ESI) m/z 215 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 135A Paso 4: De acuerdo con el procedimiento descrito para el 5-isopropilisoxazol-3-amina en el Ejemplo 133A Paso 4 , 2-(2-ciclopentil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-hidroxiacetimidamida (1,99 g, 93 mmol) se disolvió en etanol (2 mL) y se acidificó con 37% ac. ácido clorhídrico para proporcionar 5-ciclopentilisoxazol-3-amina (875 mg, 62%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.52 (s, 1H), 3.86 (bs, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2,04 (d, 2H), 1,75-1,62 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 153 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 135A Paso 5: 5-Ciclopentilisoxazol-3-amina (875 mg, 5,75 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 113B para proporcionar 5-fenil-3-isopropilisoxazol ilcarbamate (1,4 g, 89%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (bs, 1H), 7,42 (t, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 273 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 135B: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C usando el compuesto 3- (6,7-dimetilo oxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (95 mg, 0,32 mmol) y la 5-fenil-3-isopropilisoxazol ilcarbamate intermedio de la etapa anterior (130 mg, 0,48 mmol) para dar 1- (5-ciclopentilisoxazol-3-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (80,60 mg, 53%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,41 (t, 2H), 7.26 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.21-3.00 (m, 1H), 1,66-1,64 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 476 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 136

##### Preparación de 1- (3- (6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-3-il-urea

#### **[0367]**

Ejemplo 136A Paso 1: A una solución agitada de 4-fluoro-4-metil-3-oxopentanitrilo (1 g, 7,75 mmol) en éter dietílico seco (150 ml) a 0 ° C, se añadió gota a gota (trimetilsilil) diazometano (4,65 ml de una solución 2,0 M en dietílico éter, 9,30 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 15 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-fluoro-3-metoxi-4-metilpent-2-enonitrilo como un aceite amarillo (1 g, 91%) que fue tomada a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.89 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 1,47 (d, J = 21 Hz, 6H).

Ejemplo 136A Paso 2: A metanol seco (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió metal de sodio en porciones (145 mg, 6,30 mmol). Después de haberse disuelto todo el metal, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ° C y se añadió en una porción de clorhidrato de hidroxilamina (438 mg, 6,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de añadir una solución de 4-fluoro-3-metoxi-4-metilpent-2-enonitrilo (500 mg, 3,50 mmol) en metanol seco (3 ml). La mezcla se calentó a 70 ° C durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,8 ml, 9,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ° C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar una espuma de color naranja que se disolvió en agua (50 ml) y se ajustó a pH 10 utilizando solución acuosa de NaOH 1M.

La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 12% acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo para proporcionar 5- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-3-amina en forma de un sólido de color crema (64 mg, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.82 (s, 1H), 4.08 (brs, 2H), 1,71 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 145 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 136A Paso 3: Preparado a partir de 5- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-3-amina (40 mg, 0,278 mmol) y cloruro de 4-clorofenilato rofenil (54 mg, 0,28 mmol) según el procedimiento descrito en el Paso 3 el Ejemplo 122A, para proporcionar 4-clorofenil 5- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato como un sólido incoloro (83 mg, 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (brs, 1H), 7.36-7,40 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 1,76 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 299 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 136B: 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (90 mg, 0,302 mmol) y cloruro de rofenil 4-5- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato de la etapa anterior (90 mg, 0,302 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 122B, excepto la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0% - 10% de metanol en diclorometano) para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5- (2-fluoropropan- 2-il) isoxazol-3-il) urea como un sólido incoloro (37 mg, 26%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (brs, 1H), 9.04 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,40-7,41 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1,72 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 468 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 137

Preparación de 1- (3- (6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (1-trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)urea

#### **[0368]**

Ejemplo de referencia 137A Paso 1: A una suspensión de NaH (432 mg, 18 mmol) en THF (40 ml) calentada a reflujo se añadió gota a gota durante 10 minutos una solución de metil 1- (trifluorometil) ciclopropanocarboxilato (2,0 g, 11,9 mmol) en acetonitrilo (940 µL, 12 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre éter y H<sub>2</sub>O, la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (ac), se extrajo con éter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentraron en vacío y se purificaron por cromatografía en columna (5 - 40% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 3-oxo-3- (1- (trifluorometil) ciclopropil) propanonitrilo (1,04 g, 5,88 mmol, 49%). LC-MS (ESI) m/z 178 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 137A Paso 2: A 3-oxo-3- (1- (trifluorometil) ciclopropil) propanonitrilo (230 mg, 1,3 mmol) se añadió en EtOH (5 ml, 200 prueba) H<sub>2</sub>O (3,7 ml), NaOH 1 N (ac) (1,3 ml), y clorhidrato de fenilhidrazina (188 mg, 1,3 mmol) y la mezcla se calentó a 90 ° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc, la capa org se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía en columna (5 - 25% EtOAc / hexanos) para dar 1-fenil-3- (1- (trifluorometil) ciclopropil) -1H-pirazol-5-amina (150 mg, 0,56 mmol, 43%). LC-MS (ESI) m/z 268 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 137A Paso 3: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 118A, 1-fenil-3- (1- (trifluorometil) ciclopropil) -1H-pirazol-5-amina (150 mg, 0,56 mmol) se utilizó en lugar de la anilina para dar fenil 1 -fenilo-3- (1- (trifluorometil) ciclopropil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (129 mg, 0,33 mmol), 59%). LG-MS (ESI) m/z 388 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 137B: El compuesto del título se preparó a partir de fenilo 1-fenil-3- (1- (trifluorometil) ciclopropil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 137A (129 mg, 0,33 mmol) y 3- (6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina descrito en el el Ejemplo 113A (100 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 115C. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (25 - 100% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 1- (3- (6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)urea (139 mg, 0,24 mmol, 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (δ 9.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 6H), 7,48 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1,31 (d, 4H); LG-MS (ESI) m/z 591 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 138Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)urea5 **[0369]**

Ejemplo de referencia 138A. A una solución de anilina 4-metoxi-3-trifluorometil (500 mg, 2,62 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano se le añadió carbonato de potasio (470 mg, 3,4 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (532 mg, 3,4 mmol). Esta solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró y se purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo / hexanos 0-20% para proporcionar fenilo 4-metoxi-3- (trifluorometil) meno nilcarbamate como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.75-7,65 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.00-6,93 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

10

Ejemplo de referencia 138B. En un recipiente de reacción sellado 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió en 10 ml de THF seco y diisopropiletilamina (90 m L, 0,51 mmol) y DMAP (50 mg, 0,40 mmol) seguido por carbamato de la etapa anterior (159 mg, 0,51 mmol) y la reacción se calentó a 80 ° C durante la noche. La reacción se concentró a sequedad y después se trituró con acetato de etilo, y se filtró para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (4-metoxi-3- (trifluorometil) fenil) urea (67,5 mg, rendimiento del 34%). <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>) δ 8.97 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7,60 (m, 3H), 7,5-7.2 (m, 4H), 6,93 (m, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.83 (s, 3H) LCMS (ESI) m/z 582 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20 Ejemplo de referencia 139Preparación de 1- (4-metoxi-3- (trifluorometil) fenil) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea

**[0370]** De acuerdo con el procedimiento de referencia el Ejemplo 138B, 4-metoxi-3- (trifluorometil) fenilcarbamate se describe en El Ejemplo de referencia 138A (104 mg, 0,34 mmol) se hizo reaccionar con 3- (6-metoxi-7- (2 - metoxietoxi) quinazolin 4-iloxi) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 117B (100 mg, 0,28 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina amina (74 m L, 0,42 mmol) y DMAP (20,0 mg, 0,16 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se repartió entre agua y diclorometano, y se extrajo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol / diclorometano al 0-5%) para dar 1- (4-metoxi-3- (trifluorometil) fenil) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) iloxi) fenil) urea-quinazolin 4- como un sólido blanco (18,6 mg, rendimiento del 10%). <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z 559 (M+H)<sup>+</sup>.

25

30

35 Ejemplo de referencia 140Preparación de 1-(3-cloro-5-(trifluorometilo)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoziquinazolin-4-iloxi)fenil)urea40 **[0371]**

Ejemplo de referencia 140A: De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 113B, 3-cloro-5-trifluorometilaniilina (500 mg, 2,56 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano se trató con carbonato de potasio (460 mg, 3,33 mmoles) y cloroformiato de fenilo (521 mg, 3,33 mmoles). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la solución se filtró, y se concentró hasta un sólido. La trituración con acetato de etilo proporcionó fenil 3-cloro-5- (trifluorometil) fenil carbamate como un sólido blanco usado sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H), 7.0 (m, 1H)

45

Ejemplo de referencia 140B: El carbamate resultante se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 138B y se aisló y purificó para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 15%). <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.30 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (d,2H), 7,59 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 4.0 (s, 6H) LCMS (ESI) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>.

50

55 Ejemplo de referencia 141Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (4-trifluorometil)piridin-2-il)urea60 **[0372]**

Ejemplo de referencia 141A: De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 113B, 2-amino-4-trifluorometilpiridina (462 mg, 2,85 mmoles) se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se le añadió carbonato de potasio (511 mg, 3,7 mmoles) seguido de cloroformiato de fenilo (521 mg, 3,33 mmoles). La mezcla se concentró y se purificó de acuerdo con el procedimiento descrito en en el Ejemplo 138 para proporcionar fenilo 4-(trifluorometil) piridin-2-ilcarbamate. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.53 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.38(s, 1H), 7,6-7,4(m, 2H), 7.3-7.2(m, 2H), 6,8 (m, 1H).

60

Ejemplo de referencia 141B. El carbamate resultante (144 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el ejemplo 138B y se aisló y purificó para proporcionar 55 mg de producto final. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.95 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.56 (m, 2H) 8.01 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,5-7.3 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 3.98 (s, 6H) LCMS (ESI) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>.

65

Ejemplo de referencia 142Preparación de 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea5 **[0373]**

Ejemplo de referencia 142A: De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 113B, 2-cloro-5-trifluorometilaniolina (500 mg, 2,56 mmoles) se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano. Se añadió a esta solución carbonato de potasio (460 mg, 3,33 mmoles) seguido de cloroformiato de fenilo (521 mg, 3,33 mmoles). Se aisló y purificó de conformidad con el procedimiento en El Ejemplo de referencia 140A para proporcionar 2-cloro-5-(trifluorometil) fenilcarbamato. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 7.7-7.3 (m, 7H)

10 Ejemplo de referencia 142B: El carbatmato resultante (160 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento de Referencia el Ejemplo 138B and aislado y purificado para proporcionar 83 mg de producto final. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.76 (s, 1H), 8.7-8.5 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,5-7.3 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.00 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de referencia 143

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (4-trifluorometil)piridin-2-il)urea20 **[0374]**

Ejemplo de referencia 143A: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 113B, a una solución de 4-(trifluorome-til) pirimidin-2-amina (500 mg, 3,1 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano se le añadió carbonato de potasio (533 mg, 4mmoles) seguido de cloroformiato de fenilo (626 mg, 4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 24 horas, se añadió una porción adicional de cloroformiato de fenilo y la reacción se calentó a 60 ° C durante 3 días. Esta solución se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyendo con un gradiente de 0-5% de acetato de etilo / diclorometano) para proporcionar fenilo 4-(trifluorometil) pirimidin-2-ilcarbamato. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7,69 (m, 1 H), 7,46 (m, 2H), 7.25 (m, 3H).

30 Ejemplo de referencia 143B: El carbamato resultante (144 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar como se describe en El Ejemplo de referencia 138B para dar 93 mg de producto final. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 11,13 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.7-7,4 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 3.99 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo de referencia 144

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (3-isopronilfenil)urea40 **[0375]**

Ejemplo de referencia 144A. De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 113B, 4- (trifluorometil) pyimidin-2- amina (500 mg, 3,1 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se le añadió carbonato de potasio (533 mg, 4mmoles) seguido de cloroformiato de fenilo (626 mg, 4 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 24 horas se añadió porción adicional de cloroformiato de fenilo y la reacción se calentó a 60 C durante 3 días.

45 Esta solución se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyendo con un gradiente de 0-5% acetato de etilo / diclorometano) para proporcionar 3-fenil isopropilfenilcarbamate como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,6-7.0 (m, 9H), 2.9 (m,1H), 1,35 (m, 6H).

50 Ejemplo de referencia 144B. El carbamato resultante (144 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar como en El Ejemplo de referencia 138B para proporcionar 24 mg de producto final. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 8.61 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7,5 (m, 3H),7,5-7.2 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.1-6,8 (m, 4H), 4.05 (s, 6H), 2.80 (m, 1H), 1,17 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 145

55 Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(4-(3-metoxi-3-metilbutoxi)-3-(trifluorometil)fenil)urea

60 **[0376]**

Ejemplo 145A. De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 113B, 4- (3-metoxi-3-metilbutoxi) -3-(trifluorometil) anilina (490 mg, 1,77 mmoles) se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano seco. Se añadió a esta solución carbonato de potasio (318 mg, 2,30 mmoles) seguido de cloroformiato de fenilo (360 mg, 2,30 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía en gel de sílice (usando un gradiente de 0-30% acetato de etilo / hexanos) para proporcionar fenilo 4- (3-metoxi-3-metilbutoxi) -3-(trifluorometil) -fenilcarbamate como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (m, 2H), 7,40(m, 2H), 7.35-7.1 (m, 4H), 6,9(m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2,1(m, 2H), 2,1 (m, 2H).

Ejemplo 145B. El carbamato resultante (202 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar como en El Ejemplo de referencia 138B, aislado y se purificó por HPLC (utilizando una columna inversa hexilo fenil fase y un gradiente de 40-70% de ACN / agua durante 60 minutos) para dar 82,5 mg del compuesto del título como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) a 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 4.15 (m, 2H) 4.00 (s, 6H), 3.10 (s, 3H), 1,9 (m, 2H) 1,16 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 601 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia 146

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (6-trifluorometil)pirimidin-2-il)urea

#### **[0377]**

Ejemplo de referencia 146A. De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 113B, 6- (trifluorometil) pirimidin-4-amina (480 mg, 2,94 mmoles) se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano. A esta solución se le añadió carbonato de potasio (528 mg, 3,82 mmoles), seguido de cloroformiato de fenilo (598 mg, 3,82 mmoles). Se añadió un equivalente adicional de cloroformiato de fenilo, después de agitar durante la noche y la reacción se calentó a 60 ° C durante 2 días. El producto crudo se purificó para proporcionar fenil 6- (trifluorometil) pirimidin-4-ilcarbamato como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.7-7.2 (m, 5H)

Ejemplo de referencia 146B. El carbamato resultante (144 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el ejemplo 138B y se aisló y purificó para proporcionar 15 mg de producto final. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 10,26 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,5-7.3 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 3.99 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 487 (M+H)

#### Ejemplo de referencia 147

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-(2- metoxietoxi)-4-(trifluorometil)fenil)urea

#### **[0378]**

Ejemplo de referencia 147A Paso 1: En un matraz de fondo redondo, se suspendió hidruro de sodio (138 mg, 5,7 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano seco y se enfrió a 0 ° C. A esta suspensión se añadió 2-metoxietanol (364 mg, 4,8 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 30 minutos. Una solución de 2-fluoro-4-nitro-1-trifluorometil-benceno (1,0 g, 4,8 mmol) se preparó con 1 ml de tetrahidrofurano seco y se añadió a la solución gota a gota hidruro de sodio. Se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, la solución se concentró a sequedad y se repartió entre acetato de etilo y agua, después se extrajo dos veces. Las capas orgánicas se secaron sobre magnesio y sulfato, se filtraron y se concentraron. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (usando un gradiente de 0-10% acetato de etilo / hexano). El pico principal se recogió, se concentró hasta un sólido, y después se trituró con hexano, y se filtró para proporcionar 2- (2-metoxi-etoxi) -4-nitro-1-trifluorometil-benceno (711 mg, rendimiento 47%). <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 8:0 (s, 1H), 7.9 (s, 2H), 4.4 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3,3 (s, 3H)

Ejemplo de referencia 147A Paso 2: El 2- (2-metoxi-etoxi) -4-nitro-1-trifluorometil-benceno del paso anterior se disolvió en 5 ml de acetato de etilo al que se añadió 10% de paladio sobre carbono. El matraz se evacuó tres veces y se purgó con hidrógeno. Después de agitar bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente, la solución se filtró y se concentró para proporcionar 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilamina (610 mg, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 7.18 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 5.8 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3,3 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 147A Paso 3: La amina del paso anterior (610 mg, 2,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran y carbonato de potasio (466 mg, 3,4 mmol). A esta solución se añadió cloroformiato de fenilo (447 mg, 2,9 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la solución se filtró a través de celite, se concentró y después se repartió entre diclorometano y agua, después se extrajo con una porción adicional de diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para proporcionar fenilo 3- (2-metoxietoxi) -4- (trifluorometil) fenilcarbamato como un sólido (820 mg, 88%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 10,6 (s, 1H), 7,6(d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3,3 (d, 3H)

Ejemplo de referencia 147B: Como se ha descrito en el Ejemplo 113C, 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (90 mg, 0,3 mmol) en THF (5 ml) se trató con N, N-diisopropiletilamina (78 m l, 0,45 mmol), 4- (dimetilo ilamino) piridina (4 mg, 0,03 mmol) y fenilo 3 - (2-metoxietoxi) -4- (trifluorometil) fenilcarbamato (161 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 horas. Después de la eliminación del disolvente, el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano 1: 1) para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (2-metoxietoxi) -4- (trifluorometil) fenil) urea (109,5 mg, 65%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,50-7.38 (m, 2H), 7,43-7.38 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.04 (s, 6H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3,34 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 559 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 148

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-(2- metoxietoxi)-4-(trifluorometil)fenil)urea

5 **[0379]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 147B mediante el uso de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del Ejemplo 115B (95 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3- (2-metoxietoxi) -4- (trifluorometil) fenilcarbamato descrito en El Ejemplo de referencia 147A (161 mg, 0,45 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, se añadió diclorometano y la precipitación de sólido se separó por filtración, se lavó con DCM y se secó para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3- (2- metoxietoxi) -4- (trifluorometil) fenil) urea (78 mg, 45%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.15 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.184.15 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.693.68 (m, 2H), 3.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 575 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 149

15 Preparación de 1- (3- (6,7-dimethoiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-(morfolina-4-carbonilo)-5-(trifluorometril)fenil) urea

#### **[0380]**

20 Ejemplo de referencia 149A Paso 1: En un matraz de fondo redondo, 5-3-nitro-trifluorometilbenzoico (5,0 g, 21,3 mmoles) se disolvió en 40 ml de DMF seco a esta solución se añadió hidoxibenzotriazole (5,8 g, 42,5 mmoles) y EDCI (8,2 g, 42,5 mmoles) y la solución se agitó durante hora a temperatura ambiente. Al final de este tiempo se añadió morfolina (2,2 g, 25,5 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche. Después, la solución se concentró a sequedad, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía con gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / hexano de 0-35% durante 80 minutos proporcionó morfolin-4-il- (3-nitro-5-trifluorometil-fenil) -metanona (1,8 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.6 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 3.8-3.6 (bm, 4H), 3.56 (b, 2H), 3.33 (bs, 2H).

25 Ejemplo de referencia 149A Paso 2: Se disolvió morfolin-4-il- (3-nitro-fenil) -metanona (800 mg, 2.6 mmoles) del paso anterior en 40 ml de acetato de etilo. A esta solución se añadió 10% de paladio sobre carbono, la reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de celite y se concentró para dar 3- (morfolina-4-carbonil) -5- (trifluorometil) fenilamina (688 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 5,6 (b, 6H).

30 Ejemplo de referencia 149A Paso 3: 3- (morfolina-4-carbonil) -5- (trifluorometil) fenilamina (688 mg, 2,5 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano y carbonato de potasio (451mg, 3,3 mmoles) se añadió seguido por fenilo cloroformiato de (432 mg, 2,76 mmoles) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Esta solución se filtró a través de celite y se concentró hasta un sólido. Esta se repartió entre diclorometano y salmuera y se extrajo dos veces. Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron hasta un sólido. El sólido se trituró con éter, el sólido se recogió por filtración para proporcionar fenilo 3- (morfolina-4-carbonil) -5- (trifluorome- Til) carbamato de fenilo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,7 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (m, 3H), 3.6 (bm, 6H)

35 Ejemplo de referencia 149B. El carbamato resultante (180 mg, 0,45 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 138B. El aislamiento y la purificación se realizaron mediante cromatografía de gel de sílice (0-100% de acetato de acetona tate / hexano) para proporcionar el compuesto del título (78 mg, rendimiento 29%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4.10 (s, 6H), 3.63 (m, 6H), 3.2 (d, 2H). LCMS (ESI) m/z 598 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 150

45 Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)urea

#### **[0381]**

50 Ejemplo de referencia 150A Paso 1: En un matraz de fondo redondo, 2-fluoro-4-nitro-1-trifluorometil-benceno (1,00 g, 4,78 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol. A esta solución se añadió 10% de paladio sobre carbono (100 mg) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atm) .La solución se filtró y se concentró para proporcionar 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilamina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.3 (m, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.2 (s, 2H)

55 Ejemplo de referencia 150A Paso 2: La amina anterior (600 mg, 3,35 mmol) se disolvió en 10 ml de DMF seco. A esta solución se añadió carbonato de potasio (603 mg, 4,36 mmol) seguido de la adición de cloroformiato de fenilo (577 mg, 3,69 mmol) como una solución gota a gota DMF, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice (utilizando un gradiente de 10-50% de acetato de etilo / hexano) para proporcionar 584 mg de fenilo 3-fluoro-4-(trifluorometil) fenilcarbamato. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,9 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7,6 (d, 1H) 7,4 (m, 3H), 7.2 (m, 2H)

60 Ejemplo de referencia 150B: Se usó el procedimiento descrito en el el Ejemplo 138B hacer reaccionar el intermedio carbamato de arriba (135 mg, 0,45 mmol) con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,3 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (58 mg, 0,45 mmol) y DMAP (3,7 mg, 0,03 mmol). El aislamiento y la purificación se realizó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-

65

50% etil acetato / diclorometano para proporcionar el compuesto del título (112 mg, rendimiento 74%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.9 (m, 1 H), 4.00 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 503 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo de referencia 151

Preparación de 1-(3-(6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)-3-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil)fenil)urea

#### [0382]

10 Ejemplo de referencia 151A Paso 1: En un matraz de fondo redondo, se disolvió morfolino (3-nitro-5-(trifluorometil) fenil) metanona (1,60 g, 5,25 mmol) en 8 ml de THF anhidro y se enfrió a 0 C. A esta solución, se añadió gota a gota una solución 2 M de sulfuro de borano-dimetil (10,5 ml, 21 mmol) en THF. La reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, la solución se concentró hasta un aceite. Se repartió entre agua y romethane dicloroetano, a continuación se basificó con solución 1 M de hidróxido de sodio, y se extrajo dos veces. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera. Se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (usando un gradiente de 0-50% de acetato de metilo / hexano) para proporcionar 4-(3-nitro-5-trifluorometil-bencil) morfolina (409 mg, rendimiento 27%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.6 (m, 4H), 2.4 (s, 4H).

15 Ejemplo de referencia 151A Paso 2: El compuesto nitro de la etapa anterior se disolvió en 6 ml de acetato de etilo, a esta solución se añadió 10% de paladio sobre carbono. La solución se evacuó y se purgó con hidrógeno tres veces y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para proporcionar 3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-fenilamina (350 mg, rendimiento 95%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.78 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.6 (s, 2H), 4.0 (m, 4H), 3,58 (d, 2H), 2,22 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 233 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo de referencia 151A Paso 3: La amina (350 mg, 1,3 mmol) se disolvió en 8 ml de THF seco, y carbonato de potasio (242 mg, 1,7 mmol) se añadió seguido de cloroformiato de fenilo (232 mg, 1,8 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a sequedad. El aceite resultante se repartió entre acetato de etilo y agua y se extrajo dos veces. Los extractos resultantes se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar fenilo 3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil) fenilcarbamato. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,58(s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7,4(m, 2H), 7.3 (m, 4H), 3.6 (m, 6H), 2,37(s, 4H).

25 Ejemplo de referencia 151B: Se usó el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 138B para hacer reaccionar fenilo 3-(folinometil mor-) -5-(trifluorometil) fenilcarbamato (140 mg, 0,37 mmol) con 3-(6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (78 mg, 0,25 mmol). A esta solución se le añadió diisopropiletilamina (64 mL, 0,37 mmol) y DMAP (3,0 mg, 0,03 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se trituró con metanol para proporcionar 1-(3-(6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)-3-(3-(morfolinometil)-5-(trifluorometil) fenil) urea (47 mg, rendimiento 32%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,51 (s, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,35 (s, 4H). LCMS (ESI) m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 152

Preparación de 1-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### [0383]

45 Ejemplo 152A Paso 1: En un matraz de fondo redondo purgado con argón, una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (1,30 g, 34 mmoles) se lavó dos veces con hexano, y se suspendió en 20 ml de THF seco. La solución se calentó a 75 ° C, y se añadió acetato de difluoropropionate (3,00 g, 22 mmoles) y acetonitrilo (1,78 ml) en 5 ml de THF seco gota a gota durante 30 minutos. La temperatura de la reacción se redujo a 65 ° C y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró hasta un aceite y se repartió entre agua y éter, y se extrajo dos veces para eliminar cualquier mineral aceite y otras impurezas. La capa acuosa se acidificó a pH = 1 con HCl al 10%, y la solución se extrajo dos veces. Estos extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir un aceite crudo. El producto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10-40% de acetato de etilo / hexano para proporcionar 4,4-difluoro-3-oxo-pentanitrilo <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,95 (s, 2H), 1,86 (m, H).

50 Ejemplo 152A Paso 2: El cetónitrilo anterior (100 mg, 0,75 mmoles) se disolvió en 2 ml de etanol, a esta solución se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (33 mg, 0,82 mmoles) en 2 ml de agua y se agitó durante 10 minutos. Esta solución de sulfato de hidroxilamina (135 mg, 0,82 mmoles) se añadió en una sola porción y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, la reacción se calentó a 80 C durante la noche. La solución se concentró a una mitad del volumen, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con éter. Los extractos de éter se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-(1,1-difluoro-etil) isoxazol-5-ilamina (100 mg). <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.3 (s, 1H), 4.7 (s, 2H), 2,0 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z 149 (M+H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 152A Paso 3: 3-(1,1Difluoro-etil) isoxazol-5-ilamina (100 mg, 0,68 mmoles) del paso anterior se disolvió en 6 ml de THF seco. A esta solución se le añadió carbonato de potasio (122 mg, 0,88 mmoles) y cloroformiato de fenilo (138 mg, 0,88 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró hasta un aceite de color amarillo, y se purificó usando cromatografía en gel de sílice con gradiente de

65

acetato de etilo y /hexano 0-20% más de 70 minutos para proporcionar fenilo 3- (1,1-difluoroetil) isoxazol-5-ilcarbamato (141 mg) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.1 (s, 1H), 7,4-7.1 (m, 5H), 6,9 (m, 1H), 6,4(s, 1H), 4.9 (s, 1H), 2,0 (m, 3H).

5 Ejemplo 152B. El carbamato del paso anterior (141 mg, 0,52 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo de referencia 138B con la anilina 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) del Ejemplo 113A (156 mg, 0,52 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (136 mL, 0,78 mmol) y DMAP (5,0 mg, 0,04 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se repartió entre agua y diclorometano, y se extrajo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de preparativa HPLC de fase inversa usando una columna de fenil hexilo eluyendo con un gradiente de 40-70% de acetonitrilo / agua durante 60 minutos. El pico principal se recogió, se concentró y liofilizó para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 27% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,70 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 2,0 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z 472 (M+H)

#### Ejemplo de referencia 153

#### Preparación de 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

20 **[0384]**

Ejemplo de referencia 153A: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 161C, 3-terc-butil-1-fenil-1 H-pirazol-5-amina (2,00 g, 9,3 mmol) se hizo reaccionar con cloroformiato de fenilo (1,6 g, 10,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g, 12,1 mmol) en THF (20 ml), que se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% EtOAc / hexano) para proporcionar fenilo 3- terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato como sólido (1,3 g, 42%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,0 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,08-7,23 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 1,3 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 336 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo de referencia 153B. El carbamato resultante (151 mg, 0,45 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el ejemplo de referencia 138B con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,30 mmol) usando di-sopropiletil amina (80 mL/0,45 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Después de calentar durante 2 horas a 50 ° C la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-85% de acetato de de etilo / hexano) para proporcionar el compuesto del título (68 mg, rendimiento 42%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.13 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.55 (m, 6H), 7.40 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.36 (s, 1 H), 4.00 (s, 6H), 1.25 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 539 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 154

#### Preparación de 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

40 **[0385]**

De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 138B, fenilo 3- terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (151 mg, 0,45 mmol) a partir del ejemplo de referencia 153A se hizo reaccionar con 3- (6, 7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del ejemplo de referencia 115B (89 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (80 mL, 0,45 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Después de calentar durante 2 horas a 50 ° C, la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se trituró con 1: 1 de diclorometano / hexano y el sólido se eliminó por filtración para proporcionar el compuesto del título (83 mg, rendimiento 50%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.24 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.40 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (m, 1 H), 6.36 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 1.25 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z 555 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 155

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-(1- (trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-5-il)urea

55 **[0386]**

Ejemplo 155A Paso 1: Metil 1- (trifluorometil) ciclobutanocarboxilato (2 g, 11 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Paso 1 del Ejemplo 122A, para proporcionar 3-oxo-3- (1- (trifluorometil) ciclobutil) propanonitrilo como un aceite amarillo (1,68 g, 80%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70 (s, 2H), 2,39-2.65 (m, 4H), 1,95-2,15 (m, 2H).

60 Ejemplo 155A Paso 2: 3-Oxo-3- (1 (trifluorometil) ciclobutil) propanonitrilo (500 mg, 2,6 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 122A Paso 2 para proporcionar 3- (1- (trifluorometil) ciclobutil) isoxazol-5-amina en forma de un sólido incoloro (210 mg, 39%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.04 (s, 1H), 4.55 (brs, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 2H).

Ejemplo 155A Paso 3: 3- (1- (trifluorometil) ciclobutil) isoxazol-5-amina (210 mg, 1,0 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 12A Paso 3, para proporcionar fenilo 3- (1- (trifluorometil) ciclobutil) isoxazol- 5-ilcarbamato como un sólido incoloro (320 mg, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,17 (brs, 1H), 7.10-7.54 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 2.50-2.70 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 327 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 155B. El carbamato intermedio resultante (147 mg, 0,45 mmol) del paso anterior se hizo reaccionar como se describe en El Ejemplo de referencia 138B con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,30 mmol) y diisopropiletilamina (80 m L, 0,45 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Después de calentar durante 2 horas la reacción se concentró a sequedad. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / diclorometano al 0-25% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se concentraron hasta un sólido con un peso de 74 mg. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,48 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.58 (m, 4H), 2,03 (s, 2H). LCMS (ESI) m/z 530 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 156

15 Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-(1- (trifluorometil)ciclobulil)isoxazol-5-il)urea

[0387] Se utilizó el procedimiento del ejemplo de referencia 138B para reaccionar fenil-3- (1- (trifluorometil) ciclobutil) isoxazol-5-i-carbamato de 5-y (147 mg, 0,45 mmol) con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del ejemplo de referencia 115B (94 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (80 m L, 0,45 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Después de calentar durante 2 horas a 50 ° C, la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo / gradiente de hexano) para proporcionar el compuesto del título (42 mg). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,49 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.7-7.2 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.58 (m, 4H), 2,03 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 157

30 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

#### [0388]

Ejemplo de referencia 157A: De acuerdo con el procedimiento descrito en el el Ejemplo 161C, 3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (1,0 g, 6,5 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,17 g, 8,5 mmol) en THF (15 ml) se hicieron reaccionar con cloroformiato de fenilo (1,12 g, 7,2 mmol). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0-50% de gradiente EtOAc / hexano para proporcionar fenilo 3- *terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-ilcarbamato* como sólido (0,53 g, 31%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 10,2 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 274 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo de referencia 157B: Se usó el procedimiento para el ejemplo de referencia 138B para reaccionar fenilo 3- *terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-ilcarbamato* (123 mg, 0,45 mmol) con 3 (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del ejemplo de referencia 115B (94 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (80m L, 0,45 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Después de calentar durante 2 horas a 50 ° C, la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de gradiente de acetato de etilo / hexano de 0-100% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se concentraron hasta un sólido con un peso de 102 mg. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65-7.15 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 1,25(s, 9H). LCMS (ESI) m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 158

50 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### [0389]

55 Ejemplo de referencia 158A. De acuerdo con el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161C, a una suspensión de Se 3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (1,0 g, 6,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,17 g, 8,5 mmol) en THF (15 ml) , se añadió cloroformiato de fenilo (1,12 g, 7,2 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0-50% EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar fenilo 3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-ilcarbamato como sólido (0,53 g, 31%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 10,2 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 274 (M + H)<sup>+</sup>

60 Ejemplo de referencia 158B. El carbamato resultante (123 mg, 0,45 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el ejemplo 138B con el intermedio de amina (89 mg, 0,30 mmol) usando diisopropiletilamina (80 m L, 0,45 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Después de calentar durante 2 horas a 50 ° C, la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo / hexano para proporcionar el compuesto del título (102 mg, rendimiento 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3,54 (s, 3H), 1,25(s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 477 (M+H)<sup>+</sup>.

65

Ejemplo 159Preparación de 1-[3-(1,3 difluoro-2-metilpropano-2-il) isoxazol-5-il]-3-[3-(6,7 dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea

5

**[0390]**

10 Ejemplo 159A Paso 1: A una solución de 5-fluoro-4- (fluorometil) -4-metil-3-oxopentanonitrilo (1,00 g, 6,2 mmol) y NaOH (0,272 g, 6,8 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de sulfato de hidroxilamina (1,12 g, 6,8 mmol) en agua (5 ml). A la mezcla se añadió NaOH adicional hasta que el pH era sobre 8. Después de calentar a 100 ° C durante 2 horas, se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluido con gradiente de 0-50% de EtOAc / hexano para proporcionar 3- (1,3-difluoro-2-metil-propan-2-il) isoxazol-5-amina en forma de un sólido (0,191 g, 17 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.16 (s, 1H), 4.63 (q, 2H), 4.5 (q and br, 4H), 1,37 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 177 (M + H)<sup>+</sup>.

15

20 Ejemplo 159A Paso 2: Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 161C, 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-amina (0,19 g, 1,08 mmol) se hizo reaccionar con cloroformiato de fenilo (0,235 g, 1,5 mmol) en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,276 g, 2 mmol) en THF (10 ml), y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con 10-25% de EtOAc /hexano como eluyentes para proporcionar fenilo 3- (1,3-difluoro -2-metil-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato como sólido (0,319 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (s, 1H), 7.17-7,45 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 4.69 (dq, 2H), 4.50 (dq, 2H), 1,40 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 297 (M + H)<sup>+</sup>.

20

25 Ejemplo 159B: Una mezcla de fenil 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato (0,158 g, 0,5 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del ejemplo 113A (0,119 g, 0,4 mmol), y N, N- diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) se calentó a 50 ° C durante 5 horas. Se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó por gelchromatography de sílice con 40-95% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar 1- [3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-il] -3- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] urea como un sólido (0,115 g, 58%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,33 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (s and d, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 500 (M + H)<sup>+</sup>.

25

30

Ejemplo 160Preparación de 1-[3-(1,3 difluoro-2-metilpropano-2-il) isoxazol-5-il]-3-[3-(6,7 dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea

35 **[0391]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, una mezcla de fenil 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 159A (0,158 g, 0,5 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina de Ejemplo de referencia 115B (0,125 g, 0,4 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) se calentaron a 50 ° C durante 5 horas, para proporcionar 1- [3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-il] -3- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] urea como un sólido (0,114 g, 55%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 1,28 (s, 3H); LC- MS (ESI) m/z 516 (M + H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo de referencia 1611-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- ioxi)fenil]-3-[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H- pirazol-5-il]urea

45

**[0392]**

50 Ejemplo de referencia 161A Paso 1: En una solución de ortoacetato de trietilo (8,11 g, 50 mmol) y piridina (9,10 g, 115 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0 ° C se dejó caer anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (21,00 g, 100 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub> y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida, y se secó bajo vacío para proporcionar 4,4- dietoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona como un aceite (10,116 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.94 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 4.15 (q, 2H), 1,46 (t, 3H), 1,42 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 213 (M + H)<sup>+</sup>.

55

60 Ejemplo de referencia 161A Paso 2: A una solución de 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (7,94 g, 37,4 mmol) en MeCN (30 ml) a temperatura ambiente se dejó caer un 28% de solución de NH<sub>4</sub>OH en agua (7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de disolvente se eliminó a presión reducida, se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (E) -4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona como sólido (6.371 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.79 (br, 1H), 5.66 br, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 1,38 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 184 (M + H)<sup>+</sup>.

60

65 Ejemplo de referencia 161 A Paso 3: Una mezcla de (E) -4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (2,93 g, 16 mmol) y fenilhidrazina (1,947 g, 18 mmol) en EtOH (15 ml) se calentó a 95 ° C durante 8 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 5-25% de EtOAc / hexano como eluyents para proporcionar 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-amina en forma de un sólido amarillo (2,23 g, 66%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (m, 5H), 5.87 (s, 1H), 3.93 (br, 2H); LC-MS (ESI) m/z 228 (M + H)<sup>+</sup>.

65

Preparación alternativa de 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-amina**[0393]**

- 5 Ejemplo de referencia 161B Paso 1: A una suspensión de NaH (2,88 g, 120 mmol) en THF (70 ml) a 80 ° C se dejó caer una solución de metil 2,2,2-trifluoroacetato (10,244 g, 80 mmol) en MeCN (5,377 g, 130 mmol) más de 40 minutos. La mezcla se calentó a 70 ° C durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se acidificó con solución de HCl al 10% a pH 1 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron bajo presión reducida, y se secaron bajo vacío para proporcionar 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo como un aceite (9,084 g, 83%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.93 (s, 2H).
- 10 Ejemplo de referencia 161B Paso 2: Una mezcla de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo (2,056 g, 15 mmol) y clorhidrato de drazine fenilhy- (2,169 g, 15 mmol) en EtOH se calentó a 90 ° C durante 8 horas. La reacción se inactivó con agua, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron bajo presión reducida, y se secaron bajo vacío para proporcionar 1-fenil-3- (trifluorometil) -1 H pirazol-5-amina como un sólido amarillo (3,089 g, 91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 3.95 (br, 2H); LC-MS (ESI) m/z 228 (M + H)<sup>+</sup>.
- 15 Ejemplo de referencia 161C: A una suspensión de 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-amina (1,136 g, 5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,035 g, 7,5 mmol) en THF (20 ml) se dejó caer una solución de clorformiato de fenilo (0,939 g, 6 mmol) en THF (10 ml). Tras agitación a temperatura ambiente durante la noche, la solución se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida, y se secaron a vacío para proporcionar fenil 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato como sólido (1,714 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.86 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z 348 (M + H)<sup>+</sup>.
- 20 Ejemplo de referencia 161D: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159B, utilizando fenil 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato de la etapa anterior (0,139 g, 0,4 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquina- Zolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,119 g, 0,4 mmol), y N, N- diisopropiletilamina (0,3 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 6 horas, para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] -3- [1-fenil-3- (trifluorometil) -1H- pirazol-5-il]urea como un sólido (0,116 g, 53%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7,54-7,62 (m, 7H), 7.39 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 551 (M + H)<sup>+</sup>.
- 25 Ejemplo 162
- 30

Ejemplo 162Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropano)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimethoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea**[0394]**

- 35 Ejemplo 162A Paso 1: A una mezcla de sulfato de hidroxilamina (0,59 g, 3,6 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,700 g, 8,3 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (10 ml) se añadió 5-fluoro-4- (fluorometil) -4-metil -3-oxopentanonitrilo (0,483 g, 3 mmol). Después se calentó a 60 ° C durante 8 horas, se le añadió HCl al 10% hasta pH 1. Se calentó a 60°C durante 3 horas, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina en forma de agujas (0,289 g, 55%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.76 (s, 1H), 4.59 (q, 2H), 4.50 (q and br, 4H), 1.37 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 177 (M + H)<sup>+</sup>.
- 40 Ejemplo 162A Paso 2: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 161C, usando 5- (1,3-difluoro-2-metilpropano-2 il) isoxazol-3-amina (0,287 g, 1,6 mmol), clorformiato de fenilo (0,313 g, 2 mmol) se hicieron reaccionar en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,345 g, 2,5 mmol) en THF (15 ml), y se purificó por cromatografía en gel de sílice (usando 5-25% de EtOAc / hexano como eluyentes) para dar fenilo 5 (1,3-difluoro-2 -metilpropan-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato como un sólido (0,358 g, 76%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (br, 1H), 7,42 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4.67 (q, 2H), 4.51 (q, 2H), 1,42 (s, 3H); LG-MS (ESI) m/z 297 (M + H)<sup>+</sup>.
- 45 Ejemplo 162B: Una mezcla de fenil 5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato del paso anterior (0,089 g, 0,3 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,089 g, 0,3 mmol), y 4- (dimetilamino) piridina (0,03 g) en THF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 70/5% de gradiente EtOAc / hexano para proporcionar 1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea como sólido (0,055 g, 31%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1 H), 7,57 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.00 (s3H), 3.98 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 500 (M + H)<sup>+</sup>.
- 50 Ejemplo 163
- 55
- 60

Ejemplo 163Preparación de 1-(3-ciclopentilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea**[0395]**

65

Ejemplo 163A: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 113B pero sustituyendo 3-ciclopentilisoaxazol-5-amina (675 mg, 4,44 mmol) para el 5-fenilisoaxazol-3-amina, fenil-3 ciclopentilisoaxazol-5-ilcarbamato (528 mg, 50%) se proporcionó como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (bs, 1H), 7,44-7.39 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 273 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 163B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 113C, 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (104 mg, 0,35 mmol) y el carbamato de la anterior etapa (124 mg, 0,45 mmol) se hicieron reaccionar en el presencia de N, N-diisopropiletilamina (73 ml, 0,42 mmol) para dar 1- (3-ciclopentilisoaxazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (75,22 mg, 45%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1 H), 9.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H) 7,57 (s, 2H), 7,56-7.39 (t, 2H) 7.29 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.04-3.01 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 6H) ); LC-MS (ESI) m/z 476 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 164

15 Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] - 3- [1-metil-3- (trifluorometil) -1 H pirazol 5-il] urea

#### **[0396]**

20 Ejemplo de referencia 164A Paso 1: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 161A Paso 3, (E) -4-amino-4-etoxi 1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (2,34 g, 12,78 mmol) y metilhidrazina (0,645 g, 14 mmol) se hicieron reaccionar en EtOH (10 ml) a 95 ° C durante 8 horas, y se purificó por cromatografía en gel de sílice con 30% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar 4metil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-amina en forma de sólido (1,733 g, 68,3%), MP: 100-101 ° C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (br, 2H); LC-MS (ESI) m/z 166 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de referencia 164B: Usando el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161C, 1-metil-3- (trifluorometil) -1 H-pirazol-5-amina (1,70 g, 10,3 mmol) y fenilo, cloroformiato (1,88 g, 12 mmol) se hicieron reaccionar para proporcionar fenilo 4metil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato como sólido (0,760 g, 26%). LC-MS (ESI) m/z 286 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo de referencia 164 C: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 4metil-3- (trifluorometil) -1 H-pirazol-5-ilcarbamato del paso anterior (0,114 g, 0,4 mmol), 3 (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,119 g, 0,4 mmol), y N, N - diisopropiletilamina (0,3 ml) en THF (6 ml) se calentó a 50 ° C durante 3 horas, para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] -3- [1-metil-3- (trifluorometil) -1 H pirazol-5-il]urea como sólido (0,047 g, 24%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.6 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.08 (s, 6H), 3.93 (s, 3H); LC MS (ESI) m/z 489 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 165

35 Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] - 3- [1-metil-5- (trifluorometil) -1 H pirazol 5-il] urea

#### **[0397]**

40 Ejemplo de referencia 165A Paso 1: Usando el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161A Paso 3, se hicieron reaccionar (E) -4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (1,83 g, 10 mmol) y sulfato de metilhidrazina (1,586 g, 11 mmol) y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (con 0 -10% de EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes) para proporcionar 1-metil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-amina en forma de sólido (0,381 g, 23%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.94 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (br, 2H); LC-MS (ESI) m/z 166 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo de referencia 165A Paso 2: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 161C, 1-metil-5- (trifluorometil) -1 H-pirazol-3-amina (0,38 g, 2,3 mmol) y cloroformiato de fenilo (0,438 g, 2,8 mmol) se hicieron reaccionar en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,415 g, 3 mmol) en THF (10 ml), para proporcionar fenil 1-metil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-ilcarbamato de como un sólido (0,465 g, 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.17-7,45 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 3.91 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 286 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo de referencia 165B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 1-metil-3- (trifluorometil) -1 H-pirazol-3-ilcarbamato de la etapa anterior (0,114 g, 0,4 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,119 g, 0,4 mmol), y N, N - diisopropiletilamina (0,5 ml) en THF (6 ml) se calentó a 50 ° C durante 3 horas, para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] -3- [1-metil-5- (trifluorometil) -1 H pirazol-3-il]urea como sólido (0,041 g, 21%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.6 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 7,63 (m, 1 H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.08 (s, 6H), 3.93 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 489 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 166

60 Preparación de etilo 2- (3- terc-butil-5- {3- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] ureido} -1 H-pirazol-1-il) acetato

#### **[0398]**

65 Ejemplo de referencia 166A Paso 1: Una mezcla de hidrocloreuro de acetato de 2-hidrazinilacetate (0,309 g, 2 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0,185 g, 2,2 mmol), y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (0,250 g, 2 mmol) en EtOH (10 ml) se se calentó a 60 ° C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre

MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar etilo 2- (5-amino-3- terc-butil-1H-pirazol-1-il)acetato como sólido (0,369 g, 82%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.50 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.57 (br, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 226 (M + H)<sup>+</sup>

5 Ejemplo de referencia 166A Paso 2: De la manera descrita en El Ejemplo de referencia 161C, utilizando acetato de 2- (5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il) acetato de etilo (1,68 g, 7,46 mmol), cloroformiato de fenilo (1,284 g, 8,2 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,52 g, 11 mmol) en THF (20 ml), que se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0-40% de EtOAc / hexano, como eluyentes para proporcionar acetato de 2- [3- terc-butil-5- (fenoxicarbonilamino) -1 H-pirazol-1-il] acetato de etilo como un sólido (1,115 g, 43%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.43 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 346 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de referencia 166B: En la forma descrita en el Ejemplo 159B, etilo 2- [3-terc-butil-5- (fenoxicarbonilamino) -1 H-pirazol-1-il] acetato de la etapa anterior (0,138 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,119 g, 0,4 mmol), y N, N- diisopropiletilamina (0,5 ml) en THF (6 ml) a 50° C durante 7 horas, para proporcionar acetato de 2- (3- terc-butil-5- {3- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] ureido} -1 H-pirazol-1-il)acetato como sólido (0,145 g, 66%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.99 (s, 6H), 1.19 (t and s, 12H); LC-MS (ESI) m/z 549 (M + H)<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo de referencia 167

Preparación de 1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-1-fenil-1 H -pirazol-5-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea  
[0399]

25 Ejemplo de referencia 167A Paso 1: A una suspensión de 3-hidroxi-2- (hidroximetil) -2-metilpropanoico (10,06 g, 75 mmol) en MeOH se dejó caer solución de (trimetilsilil) diazometano en éter dietílico 2,0 M y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que el disolvente se concentrase bajo presión reducida, la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar metil 3-hidroxi-2- (hidroximetil) -2-metilpropanoato como un aceite (3,79 g, 34%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.81 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (d, 2H), 2.89 (br, 2H), 0.96 (s, 3H).

30 Ejemplo de referencia 167A Paso 2: En una solución de metil 3-hidroxi-2- (hidroximetil) -2-metilpropanoato (13,04g, 88 mmol) y 2,6-lutidina (26,79 g, 250 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78° C en atmósfera de argón se dejó caer anhídrido trifluoroacético puro (50,00 g, 177 mmol). Se agitó durante 2 horas, momento en el cual la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se lavó con solución de HCl al 3% (200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a sequedad para proporcionar un aceite. [001075] El aceite se disolvió en THF (50 ml) y se enfrió con baño de hielo. Se le añadió 1 solución 1,0 M de tetrabutilammonium fluoruro en THF (200 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de disolvente se concentrase bajo presión reducida, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml), y la solución se lavó dos veces con salmuera (200 ml 3 2), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró bajo presión reducida. Se destiló a presión reducida y la fracción se recogió en aprox. 60° C para proporcionar metil 3-fluoro-2- (fluorometil) -2-metilpropanoato como un aceite (2,89 g, 22%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.33-4.66 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

45 Ejemplo de referencia 167A Paso 3: De acuerdo con el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161B Paso 1, metilo 3-fluoro-2- (fluorometil) -2-metilpropanoato (5,21 g, 34,2 mmol), NaH (1,248 g, 52 mmol), y MeCN (2,791 g, 68 mmol) en THF (40 ml) se calentó a 70° C durante la noche, para proporcionar 5-fluoro-4- (fluorometil) tanenitrilo -4-metil-3-oxopen- como aceite (4,412 g, 80%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.67 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.27 (s, 3H).

50 Ejemplo de referencia 167A Paso 4: De acuerdo con el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161B Paso 2, 5-fluoro-4- (fluorometil) -4-metil-3-oxopentanitrilo (0,81 g, 5 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (0,868 g, 14 mmol) en EtOH se calentó a 95° C durante 2 horas, para proporcionar 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) -1-fenil-1 H -pyra- zol-5-amina en forma de sólido (0,75 g, 52%). LC-MS (ESI) m/z 252 (M+H)<sup>+</sup>.

55 Ejemplo de referencia 167B: De acuerdo con el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161C, a una solución de 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-amina (0,75 g, 2,98 mmol) en THF (25 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,037 g) se añadió cloroformiato de fenilo (55 g, 7,5 mmol), (0,548 g, 3,5 mmol). El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice con 10-25% de EtOAc / hexano como eluyentes) para proporcionar fenol 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) -1- fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato como sólido (1,143 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,5 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,2 (m, 4H), 6,6 (s, 1H), 4,75 (q, 2H), 4,55 (q, 2H), 1,4 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 372 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo de referencia 167 C: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato del paso anterior (0,186 g, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con 3- (6,7-dimetilo oxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,119 g, 0,4 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50° C durante 6 horas, para dar 1- [3- (1,3-difluoro-2-metilpropan- 2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-il] -3- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea como sólido (0,037 g, 16%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,56 (m, 7H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 575 (M + H)<sup>+</sup>.

65

Ejemplo de referencia 168Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil]-3-[3-(2-etoxipropano-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]urea5 **[0400]**

Ejemplo de referencia 168A: Usando el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161B Paso 2, utilizando 4-fluoro-4-metil-3-oxopentanitrilo (0,77 g, 6 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (0,954 g, 6,6 mmol) en EtOH a 95° C durante 3 horas, que se purificó por cromatografía en gel de sílice con 10-35% de EtOAc / hexano para proporcionar 3- (2-etoxi propan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-amina en forma de sólido (0,315 g, 24%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,83 (br, 2H), 3,35 (q, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,15 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 246 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 168B: Usando el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161C, 3- (2-etoxipropan-2-il) -1- fenil-1H-pirazol-5-amina (0,429 g, 1,75 mmol) y clorformiato de fenilo (0,329 g, 2,1 mmol) se hicieron reaccionar en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,415 g, 3 mmol) en THF (15 ml), y se purificaron por cromatografía en gel de sílice con 15-35% de EtOAc / hexano como eluyentes para dar fenilo 3- (2-etoxipropan- 2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato como sólido (0,594 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (m, 5H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,14-7,38 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,37 (q, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,14 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 320 (M - OEt)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 168 C: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (2-etoxipropan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (0,115 g, 0,33 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin- 4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,098 g, 0,33 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) se calentaron a 50 ° C durante 5 horas, para proporcionar 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[3-(2-etoxipropan-2-il)-1-fenil-1 H -pirazol-5-il]urea como un sólido (0,113 g, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (br, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,54 (m, 6H), 7,39(m, 3H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,25 (q, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,03 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 523 (M - OEt)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 169Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] - 3- [1-fenil-5- (trifluorometil) -1 H pirazol 5-il] urea30 **[0401]**

Ejemplo de referencia 169A Paso 1: A una solución ofNaOEt (10,893 g, 160 mmol) en EtOH (60 ml) se añadió nilhidrazine meno (4,466 g, 41,3 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, (Z) -4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo (5,00 g, 41,3 mmol) se añadió a la solución. La reacción se calentó a 95 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y la reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida hasta aproximadamente 1/10 de volumen. Se añadió hexano para formar un sólido de color marrón, que se filtró para proporcionar el producto (5,401 g). El filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice (con 30-45% de EtOAc / hexano) para proporcionar 1-fenil-5- (trifluorometil) -4,5-dihidro-1 H- pirazol-3-amina (1,517 g). Ambos sólidos se combinaron a continuación. (6,918 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,22 (br, 2H), 3,46 (dd, 1H), 2,87 (q, 1H); LC-MS (ESI) m/z 230 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 169A Paso 2: Una mezcla de 1-fenil-5- (trifluorometil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina (1,47 g, 6,41 mmol) y DDQ (1,748 g, 7,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dos veces (con 15-35% y 10-30% de EtOAc / hexano como eluyentes) para dar 1-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-amina en forma de un aceite (0,666 g, 46%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 3,82 (br, 2H); LC-MS (ESI) m/z 228 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 169B: Usando el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161C, 1-metil-3- (trifluorometil) -1 H-pirazol-3-amina (0,665 g, 2,9 mmol) y clorformiato de fenilo (0,548 g, 3,5 mmol) se hicieron reaccionar en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,691 g, 5 mmol) en THF (20 ml) y se purificó por cromatografía en gel de sílice con 10-20% de EtOAc / hexano como eluyentes para dar fenil 1-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-ilcarbamte como un sólido (0,794 g, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (br, 1H), 7,38-7,46 (m, 7H), 7,14-7,29 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 348 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 169 C: Una mezcla de fenil 1-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-ilcarbamato (0,115 g, 0,33 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,098 g, 0,33 mmol), y N, N- diisopropil etilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) se calentó a 50 ° C durante 12 horas y 60 ° C durante 6 horas. LC-MS mostró que la reacción no estaba completa. Por lo tanto, se le añadió 4- (dimetilamino) piridina (0,03 g) y se caentó a 60 ° C durante 5 horas. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con EtOAc / hexano como eluyentes dando el compuesto del título como un sólido (0,061 g, 34%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,47 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,57 (m, 7H), 7,40 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 551 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 17065 Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio fenil] - 3- [1-fenil-5- (trifluorometil) -1 H pirazol 5-il] urea

**[0402]** El compuesto del título se preparó como se describe en El Ejemplo de referencia 169C, utilizando fenil 1-fenil-5- (trifluorometil) -1 *H*-pirazol-3-*ilcarbamato* descrito en El Ejemplo de referencia 169B (0,115 g, 0,33 mmol), 3- (6,7-dimetoxi quinazolin-4-iltio) anilina del Ejemplo 115B (0,103 g, 0,33 mmol), y *N, N*-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml), para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] -3- [1-fenil-5- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-3-*il* urea] como sólido (0,084 g, 45%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (m, 6H), 7.45 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.00 (s, 6H); LC-MS (ESI) *m/z* 567 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 171

#### Preparación de 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]-3-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-*il*]urea

**[0403]**

Ejemplo de referencia 171A: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, usando (E) -4- amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (2,747 g, 15 mmol), (4 fluorofenil) clorhidrato de hidrazina (2,439 g, 15 mmol), y trietilamina (2,03 g, 20 mmol) a 95 ° C durante 8 horas, que se purificó por cromatografía en gel de sílice con 5-25% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar 1- (4-fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-amina en forma de sólido (2,346 g, 64%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.87 (br, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 246 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 171B: De acuerdo con el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161C, a una solución de 1- (4- fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-amina (2,346 g, 9,57 mmol) en THF (25 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,63 g, 19 mmol) se añadió cloroformiato de fenilo (1,948 g, 12,4 mmol). El producto se purificó por cromatografía de gel sílica (con 5-20% de EtOAc / hexano como eluyentes) para dar fenilo 1- (4-fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*ilcarbamato* como sólido (2.772 g, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6,97 (br, 1H), 6,85 (s, 1H); LC-MS (ESI) *m/z* 366 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 171C: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 162B, utilizando fenilo 1- (4- fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*ilcarbamato* descrito en El Ejemplo de referencia 171B (0,146 g, 0,4 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,119 g, 0,4 mmol), y 4- (dimetilami-no) piridina (0,025 g) en THF (6 ml), para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] -3- [1- (4-fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-3-amina en forma de sólido (0,203g, 89%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 569 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 172

#### Preparación de 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi)fenil]-3-[1-*p*-tolil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-*il*]urea

**[0404]**  
Ejemplo de referencia 172A. De acuerdo con el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 161A Paso 3, (E) -4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (2,747 g, 15 mmol), clorhidrato de -tolilhidrazina *p* (2,379 g, 15 mmol) y trietilamina (2,03 g, 20 mmol) se calentaron a 95 ° C durante 8 horas. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílica (con 5-25% de EtOAc / hexano como eluyentes) para proporcionar 1-*p*-tolil-3- (trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina como sólido (2,237 g, 62%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.88 (br, 2H), 2.41 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 242 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 172B: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 161C, a una solución de 1- *p*-tolil-3- (tri-loroformiato de fenilo 5 fluorometil) se añadió -1 *H*-pirazol-5-amina (2,237 g, 9,57 mmol) en THF (25 ml) y K<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> (2,48 g, 18,5 mmol) (1,887 g, 12,1 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice con 5-20% de EtOAc / hexano como eluyentes para proporcionar 1- fenil-*p*-tolil-3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*ilcarbamato* como sólido (3,614 g, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (m, 6H), 7.26 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 2.46 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 362 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 172 C: De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 162B, el fenilo intermedio 1- *p*-tolil-3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*ilcarbamato* de la etapa anterior (0,145 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con 3- (6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (0,119 g, 0,4 mmol), y 4- (dimetilamino) piridina (0,025 g) en THF (6 ml), para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] -3- [1- *p*-tolil -3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*il*]urea como sólido (0,134 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.55(m, 2H), 7.39 (m, 6H), 7.19 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 565 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 173

#### Preparación de 1-(4-tert-butilfenil)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0405]** A 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) se añadió anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,3 mmol) en DMF (3 ml)

5 Isocianato de 4-terc-butilfenil (54 mL, 0,3 mmol) y la solución se agitó a 50 ° C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró en vacío y se purificó por cromatografía en columna (25-100% de EtOAc / hexanos) para proporcionar 1- (4-terc-butilfenil)-3-(3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi] fenil) urea como un sólido (0,115 g, 38%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DM- SO-d<sub>6</sub>) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 - 7.21 (m, 7H), 6,91 (d, 1H), 3.99 (s,6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 473 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 174

10 Preparación de 1-(4-terc-butilfenil)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

15 **[0406]** 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 115B (94 mg, 0,3 mmol) se hizo reaccionar con isocianato de 4-terc-butilfenil (54 uL, 0,3 mmol) como se describe en el Ejemplo de Referencia 173 para proporcionar 1- (4-terc-butilfenil) 3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (40 mg, 0,08 mmol, 27%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (s,1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45-7.20 (m, 8H), 3.99 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 489 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 175

20 Preparación de 1-(4-clorofenil)-3-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

25 **[0407]** En un recipiente de reacción sellado, 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 113A (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió en 6 ml de THF seco. A esta solución se añadió isocianato de 4-clorofenil (61 mg, 0,4 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo / diclorometano como gradiente a 5-30% sobre 16 volúmenes de columna. El pico principal se concentró y se recrystalizó con acetato de etilo / hexanos, y el sólido se recogió por filtración a vacío para proporcionar 26,53 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,9 (m, 2H), 8,5 (s, 1H), 7.8 a 7.2 ( m, 9H), 6,9 (m, 1H), 4,1 (s, 6H)

30 **[0408]** LCMS (ESI) m / z 515 (M + H)

Ejemplo de referencia 176

35 Preparación de 1-(4-cloro-3-(trifluorometilo)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoziquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

40 **[0409]** Usando el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 175 el compuesto del título se sintetizó sustituyendo 4-cloro-3- trifluorometil-fenil isocianato (89 mg, 0,40 mmol) por isocianato de 4-clorofenilo. El aislamiento y la purificación se obtuvieron mediante el uso del procedimiento idéntico para proporcionar 21,7 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,5-7.2 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 3.99 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 519 (M+H)

Ejemplo de referencia 177

45 Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (4-(trifluorometoxi)fenil)urea

50 **[0410]** Usando el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 175 el compuesto del título se sintetizó sustituyendo 4trifluor 3- ometoxil-fenil isocianato (82 mg, 0,40 mmol) por isocianato de 4-clorofenilo. El aislamiento y la purificación se consiguieron el procedimiento idéntico para proporcionar 21,7 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,98 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7.7-7.2 (m, 9H), 6,95(m, 1H), 3.99 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 501 (M+H)

Ejemplo de referencia 178

55 Preparación de 1- (3- (-6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (3-metoxifenil)urea

60 **[0411]** Usando el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 175 el compuesto del título se sintetizó sustituyendo e-metoxi fenil isocianato (60 mg, 0,40 mmol) por isocianato de 3-clorofenilo. El aislamiento y la purificación se consiguieron usando el procedimiento idéntico para proporcionar 13,4 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8.577,59 (m, 2H), 7,40 2H), 7.18 (m, 3H), 9.93 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.71 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z 447 (M+H).

Ejemplo de referencia 179

65 Preparación de 1-(3-6,7-dimetoxiquinazolina-4-iloxi)fenil)-3-(3-etoxifenil)urea

**[0412]** Usando el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 175 el compuesto del título se sintetizó sustituyendo 3-etoxi fenil isocianato (56 mg, 0,34 mmol) por 4- isocianato de clorofenilo. El aislamiento y la purificación se realizó

por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano-metanol 0-15% durante 70 minutos para dar 47 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,9 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 4,0 (m, 8H), 1,30 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z 461 (M+H).

5 Ejemplo de referencia 180

Preparación de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

10 [0413] Usando el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 175 el compuesto del título se sintetizó sustituyendo 3-cloro-4-metoxifenil isocianato (63 mg, 0,34 mmol) por 4- isocianato de clorofenilo. El aislamiento y la purificación se acom- plished por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de metanol-diclorometano 0-15% durante más de 70 minutos para proporcionar 107 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,87 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,0 (s, 6H), 3,80 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z 481 (M+H)

15 Ejemplo de referencia 181

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (3-(trifluorometoxi)fenil)urea

20 [0414] Usando el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 175 el compuesto del título se sintetizó sustituyendo 3- trifluor 3- ometoxil-fenil isocianato (60 mg, 0,34 mmol) por 4 isocianato de clorofenilo. El aislamiento y la purificación se realizó por trituración con hexano para proporcionar 112 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,13 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,7 -7,5 (m, 4H), 7,5 a 7,2 (m, 4H), 6,93 (1H), 3,99 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 485 (M+H)

25 Ejemplo de referencia 182

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- fenilurea

30 [0415] A 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) se añadió anilina del Ejemplo 113A (89 mg, 0,3 mmol) en THF (3 ml) isocianato de fenilo (33 uL, 0,3 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc, y se filtró para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- fenilurea (63 mg, 0,15 mmol, 50%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 4H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,02 - 7,89 (m, 2H), 3,99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 417 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo de referencia 183

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (4-(trifluorometoxi)fenil)urea

40 [0416] El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina de Ejemplo de referencia 113 A (89 mg) 0,3 mmol) y 4- (isocianato trifluorometil) fenilo (42 uL, 0,3 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 182 para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (4- (trifluorometil) fenil) urea (119 mg, 0,25 mmol, 82%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,68 - 1,62 (m, 4H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,44 -7,37 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 485 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo de referencia 184

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio) fenil) -3- (4-(trifluorometoxi)fenil)urea

50 [0417] El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina de Ejemplo de referencia 115B (94 mg, 0,3 mmol) y 4- isocianato (trifluorometil) fenilo (42 uL, 0,3 mmol) usando el procedimiento en el ejemplo de referencia 182 para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (4- (trifluorometil) fenil) urea (130 mg, 0,26 mmol, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 3,99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 501 (M + H)<sup>+</sup>.

55 Ejemplo de referencia 185

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio) fenil) -3- (3-(trifluorometoxi)fenil)urea

60 [0418] El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del Ejemplo de referencia 115B (94 mg, 0,3 mmol) y 3- isocianato (trifluorometil) fenilo (42 uL, 0,3 mmol) usando el procedimiento en el ejemplo de referencia 182 para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3- (trifluorometil) fenil) urea (109 mg, 0,22 mmol, 73%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 - 7,41 (m, 4H), 7,39 - 7,24 (m, 4H), 3,99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 501 (M + H)<sup>+</sup>.

65

Ejemplo de referencia 186Preparación de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

5 **[0419]** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del Ejemplo de referencia 115B (94 mg, 0,3 mmol) y 4-cloro isocianato (trifluorometil) fenilo (42  $\mu$ L, 0,3 mmol) usando el procedimiento en el ejemplo de referencia 182 para proporcionar 1- (4-cloro-3- (trifluorometil) fenil) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (113 mg, 0,21 mmol, 70% ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.25 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 535 (M + H) $^+$ .

Ejemplo 187Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-(2- fluoropropano-2-il)isoxazol-5-il)urea

15 **[0420]** Se hizo reaccionar 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 115B (200 mg, 0,639 mmol) con fenilo 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato del Ejemplo 42A (253 mg, 0,959 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B, excepto la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La purificación mediante trituración con metanol proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea como un sólido incoloro (142 mg, 46%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,43 (brs, 1H), 9.13 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1,67 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 484 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de referencia 188Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio) fenil) -3- (3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)urea

30 **[0421]** Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 138B con 3-fluoro-4- (trifluorometil) fenilcarbamato descrito en el Ejemplo de Referencia 150 (135 mg, 0,45 mmol) y usando 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del ejemplo de referencia 115B (94 mg, 0,3 mmol). Para esta amina mezcla de diisopropiletilamina (58 mg, 0,45 mmol) y DMAP (3,7 mg, 0,03 mmol), la reacción se calentó a 50 ° C durante la noche. La reacción se concentró a sequedad y se trituró con decolorometano. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar 156 mg.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 1 H), 7.35 (m, H), 7.25 (m, 4H), 4.00 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z 519 (M+H)

Ejemplo de referencia 189Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-(2- moroholinometil)-5-(trifluorometil)fenil)urea

40 **[0422]** Se usó el procedimiento descrito en El Ejemplo de referencia 138B para reaccionar fenilo 3- (morfolinometil) -5- (luorometil trif-) fenilcarbamato descrito en la referencia el Ejemplo 151A (140 mg, 0,37 mmol) con 3- (6,7-dimetoxiquina - Zolin-4-iltio) anilina de Ejemplo de referencia 115B (77 mg, 0,25 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina amina (64 mL, 0,37 mmol) y DMAP (3,0 mg, 0,03 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se trituró con metanol para dar 47 mg.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 1 H), 7,35 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,00 (s, 6H), 3,58 (s, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,39 (s, 4H). LCMS (ESI) m/z 600 (M+H).

Ejemplo de referencia 190Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio) fenil) -3- (3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)urea

50 **[0423]** Ejemplo de referencia 190A Paso 1: Usando el procedimiento para el Ejemplo 113C, en un matraz de 100 ml, de fondo redondo hidruro de sodio (276 mg, 11,5 mmol) se suspendió en 30 ml de una THF seco y se enfrió a 0 ° C. A esta solución de metanol (427 mL, 10,56 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Esta solución 2-fluoro-4-nitro-1-trifluorometil-benceno (2,0 g, 9,6 mmol) se añadió como una solución de 2 ml de THF. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche con agitación. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, y después se extrajo dos veces. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / diclorometano al 0-50% durante 60 minutos. El pico principal se recogió, y se concentró para proporcionar 2-metoxi-4-nitro-1-trifluorometil-benceno como un aceite que pesa 1,16 g.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.0-7.9 (m, 3H), 3.9 (s, 3H)

65 Ejemplo de referencia 190A Paso 2: El compuesto nitro (1,16 g, 5,24 mmol) del paso anterior se disolvió en 30 ml de metanol y se añadió 10% de paladio sobre carbono (100 mg). La solución se evacuó y se purgó con hidrógeno tres veces, luego se agitó bajo hidrógeno durante la noche. A continuación, esta solución se filtró a través de celite, y

se concentró hasta un aceite para dar 3-metoxi-4-trifluorometil-fenilamina;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,1 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,8 (s, 2H), 3,7 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 190B: La amina del paso anterior (831 mg, 3,75 mmol) se disolvió en 15 ml de THF, a esta solución carbonato de potasio (674 mg, 4,88 mmol) se añadió seguido de cloroforniato de fenilo (647 mg, 4,13 mmol) gota a gota como una solución de THF. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se filtró a través de celite, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua, y se extrajo dos veces. Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron hasta un sólido. El sólido se trituró con 10% de éter en hexano. El sólido resultante, de 684 mg de peso, era fenilo 3-metoxi-4- (trifluorometil) fenil carbamato.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,6 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 3,8 (s, 3H) Ejemplo de referencia 190C: Se usó el procedimiento para el ejemplo de referencia 138B para reaccionar fenilo 3- metoxi-4- (trifluorometil) fenilcarbarnato de la etapa anterior (140 mg, 0,45 mmol) con 3- (6,7-dimetoxi quinazolin-4-iltio) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 115B (94 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopro piletil amina (80 m L, 0,46 mmol) y DMAP (4,0 mg, 0,03 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se trituró con diclorometano para proporcionar 44 mg del compuesto final.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1 H), 8,70 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,6-7,40 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,84 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z 531 (M+H)

#### Ejemplo 191

##### Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimeth;oxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0424]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 162B, fenilo 5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) -isoxazol-3 ilcarbarnate como se describe en el Ejemplo 162A (0,089 g, 0,3 mmol) se hace reaccionar con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 115B (0,094 g, 0,3 mmol), y 4- (dimetilamino) piridina (0,03 g) en THF (6 ml), para proporcionar 1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea como un sólido (0,048 g, 31%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,71 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,99 (s, 6H), 1,29 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 516 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 192

##### Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio fenil) - 3- [1-fenil-3- (trifluorometil) -1 H pirazol 5-il] urea

**[0425]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, utilizando fenil 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-carbamato de 5-il- se describe en el Ejemplo de Referencia 161C (0,139 g, 0,4 mmol), 3- (6, 7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 115B (0,125 g, 0,4 mmol), y *N, N-diisopropiletilamina* (0,3 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 6 horas, para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] -3- [1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il] urea como un sólido (0,100 g, 44%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (m,5H),7,25-7,48 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 3,99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 567 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 193

##### Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio fenil) - 3- [1-metil-3- (trifluorometil) -1 H pirazol 5-il] urea

**[0426]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 1-metil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbarnato como se describe en el Ejemplo de Referencia 164B (0,114 g, 0,4 mmol), 3- (6,7 -dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina de referencia de Ejemplo 115B (0,125 g, 0,4 mmol), y *N, N-diisopropiletilamina* (0,3 ml) en THF (6 ml) a 50°C durante 3 horas, para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] -3- [1-metil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il] urea como un sólido (0,035 g , 17%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  9,45 (br, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (s, 1H),7,21 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 505 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 194

##### Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] - 3- [1-metil-5- (trifluorometil) -1 H pirazol 5-il] urea

**[0427]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 1-etil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-ilcarbarnato se describe en el Ejemplo de Referencia 165A (0,114 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con 3- (6, 7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del Ejemplo de Referencia 115B (0,125 g, 0,4 mmol), y *N, N- diisopropiletilamina* (0,5 ml) en THF (6 ml) a 50°C durante 3 horas, para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] -3- [1-metil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il] urea como un sólido ( 0,035 g, 17%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  9,43 (br, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H),7,20 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 505 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de referencia 195Preparación de etilo 2- (3- *terc-butil-5- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] ureido} -1 H-pirazol-1-il) acetato*

5 **[0428]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, usando acetato de 2- [3-*terc-butil-5-*  
(fenoxicarbonilamino) -1 *H-pirazol-1-il]* acetato de etilo QUE se describe en el Ejemplo de Referencia 166A  
(0,138 g, 0,4 mmol), 3- (6,7-io dimetoxiquinazolin-4-ilth-) anilina del Ejemplo 115B (0,125 g, 0,4 mmol) , y *N, N-*  
10 *diisopropiletilamina* (0,5 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 7 horas, para propocionar etilo 2- (3- *terc-butil-5- [3-*  
(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] ureido} -1 H-pirazol-1-il) acetato como un sólido (133 mg, 59%). <sup>1</sup>H NMR (300  
MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34  
(s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.99 (s, 6H), 1.20 (s y t, 12H); LC-MS (ESI) m/z 565 (M  
+ H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de referencia 196P r e p a r a c i ó n d e 1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea

20 **[0429]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) -1-fenil-1 *H-pirazol-*  
*5-ilcarbamato* como se describe en el Ejemplo 167B (0,186 g, 0,5 mmol), 3 (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)  
anilina del ejemplo de referencia 115B (0,125 g, 0,4 mmol), y *N, N-diisopropiletilamina* (0,8 ml) en THF (6 ml) a  
50 ° C durante 6 horas, para proporcionar 1- [3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-il] -3- [3- (6 , 7-  
25 dimetoxiquinazo-lin-4-iltio)fenil]urea como sólido (95 mg, 40%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 8.69  
(s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.23-7.80 (m, 10H), 6.51 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 1.31 (s,  
3H); LC-MS (ESI) m/z 591 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 19730 Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil]-3-[3-(2-etoxipropano-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]urea**[0430]**

Ejemplo de referencia 197A: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (2-etoxipropano-2-il)-1-  
35 *fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato* se describe en el Ejemplo de Referencia 168B (0,115 g, 0,33 mmol), 3 (6,7-  
dimethox- yquinazolin-4-iltio) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 115B (0,103 g, 0,33 mmol), y *N, N-*  
*diisopropiletilamina* (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 5 horas, para proporcionar 1- [3- (6,7-  
40 dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] -3- [3- (2-ethox-ipropan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-il urea] como un sólido (123 mg,  
64%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (br, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.23-  
7.45 (m, 5H), 7.24 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.25 (q, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.04 (t, 3H); LQMS (ESI) m/z  
539 (M - OEt)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 198Preparación de 1-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]-3-[1-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil]-1 H -pyrazol-5- il]urea

45 **[0431]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 162B, utilizando fenilo 1- (4-fluorofenil) -3-  
(trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 171B (0,146 g, 0,4 mmol), 3- (6,7-  
dimetoxiquina- zolin-4-iltio) anilina a partir del Ejemplo de Referencia 115B (0,125 g, 0,4 mmol), y 4  
(dimetilamino) piridina (0,025 g) en THF (6 ml), para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil] -3- [1-  
50 (4-fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1 H -pyra- zol -5-il] urea como un sólido (184 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  
DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.35  
(s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 3.99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 585 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 199Preparación de 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio fenil] - 3- [1-p-tolil-3- (trifluorometilo)-1 H pirazol 5-il] urea

55 **[0432]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 162B, utilizando fenil 1-p-tolil-3-  
(trifluorometil) -1- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato de la etapa anterior (0,145 g, 0,4 mmol) se hizo  
60 reaccionar con 3- (6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo 115B (0,125 g, 0,4 mmol), y 4-  
(dimetilamino) piridina (0,025 g) en THF (6 ml), para proporcionar 1- [3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil] -3- [1-  
p -tolil -3- (trifluorometil) -1H-pirazol-(0,192 g, 83%). <sup>1</sup>NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (d,  
1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.41 (s, 3H); LC-MS  
65 (ESI) m/z 581 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 200

Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea**[0433]**

5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina del Ejemplo de referencia 115B (94 mg, 0,3 mmol) y 3-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)fenilcarbamato de Referencia Ejemplo 117A (160 mg, 0,45 mmol) usando el Ejemplo 115C para proporcionar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)fenil)urea (118 mg, 0,21 mmol, 69%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 575 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 201Preparación de 1-(5-ciclopentilisoxazol)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

15 **[0434]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de Referencia 113C utilizando 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 115B (114 mg, 0,32 mmol) y 5-fenil-3-iltiocarbamato isopropilisoxazol descrito en el Ejemplo 135A (130 mg, 0,48 mmol). La precipitación del producto deseado detecta la finalización de la reacción. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar 1-(5-ciclopentilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (126 mg, 80%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.213.01 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 492 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 202Preparación de 1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxietoxi)quinazolin-4-ilo)fenil)urea

30 **[0435]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C utilizando 3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilo) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 117B (102 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-tert-butil-isoxazol-5-iltiocarbamato descrito en el Ejemplo 132A (101 mg, 0,39 mmol) para dar 1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilo)fenil)urea (103 mg, 68%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.30 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 508 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 203Preparación de 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilo)fenil)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)urea

40 **[0436]** De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 113C, 3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilo) anilina de Referencia Ejemplo 117B (102 mg, 0,3 mmol) en THF (1,5 ml) se trató con N, N-diisopropiletil-amina (68 ml, 0,39 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (1,8 mg, 0,015 mmol) y 5-fenil-3-fenilisoxazoliltiocarbamato del Ejemplo 113B (109 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre cloroformo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces con cloroformo y las fases orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La concentración bajo presión reducida dio un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de fenilhexilo). El sólido obtenido se trituró con éter dietílico anhidro para proporcionar 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilo)fenil)-3-(5-fenilisoxazol-5-il)urea como un sólido blanco (110 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.74 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.62-7.53 (m, 5H), 7.51 (t, 2H), 7.28 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,34 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3,35 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 528 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 204Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilo)fenil)-3-(3-fenilisoxazol-5-il)urea

55 **[0437]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207 usando 3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio) anilina del Ejemplo 117B (102 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-(3-fenilisoxazol-5-iltiocarbamato del Ejemplo 114B (109 mg, 0,45 mmol) para dar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-ilo)fenil)-3-(3-fenilisoxazol-5-il)urea como un sólido blanco tras la trituración con metanol (26 mg, 16%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,41 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.33 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4,34 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3,35 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 528 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 205Preparación de 1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ilo)fenil)-3-(3-(morfolina-4-carbonilo)-5

5 **[0438]** 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina se hizo reaccionar de Referencia Ejemplo 117B (103 mg, 0,3 mmol) con fenilo 3- (morfolina-4-carbonil) -5- (trifluorometil) fenil) carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 149A (114 mg, 0,42 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C. El producto final se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (≥10% de EtOAc / hexanos) para dar 1- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fe nil) -3- (3- (morfolina-4-carbonil) -5- (trifluorometil) fenil) urea (115 mg, 0,18 mmol, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43- 7.37 (m, 2H), 7.35- 7.36 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.38- 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.80- 3.51 (m, 10H), 3.33 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 642 (M + H)<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 206Preparación de 1-(5-tert-isopropilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

15 **[0439]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C utilizando 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina del ejemplo de referencia 117B (102 mg, 0,3 mmol) y 5-fenil isopropilisoxazol-3-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 133A (110 mg, 0,45 mmol) para dar 1- (3-il-5-isopropilisoxazol) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (69,5 mg, 47%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.01-2.99 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M + H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 207Preparación de 1-(3-tert-ciclopentisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

25 **[0440]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C utilizando 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina del ejemplo de referencia 117B (104 mg, 0,35 mmol) , fenilo 3-ciclopentilisoxazol-5-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 163A (124 mg, 0,45 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (73 mL, 0,42 mmol) para proporcionar 1-(3-ciclopentilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea (51,72 mg, 28%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.50-7.35(m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.34 (bs,2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.11-2.99 (m,1H), 2,10-1,80 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 520 (M + H)<sup>+</sup>.

30

Ejemplo de referencia 2081- {3- [6-metoxi-7- (2- metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} -3-[1-metil 5(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]urea

35 **[0441]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 1-metil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-ilcarbamato descrito en la referencia el Ejemplo 165A (0,114 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quina- Zolin-4-iloxi) anilina de Ejemplo de referencia 117B (0,137 g, 0,4 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (0,5 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 3 horas, para proporcionar 1- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} -3- [1-metil-5- (tri- fluorometil) -1H-pirazol-3-il urea] como un sólido (0,028 g, 13%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.53 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s y t, 5H), 3.50 (s, 3H); LC-MS-(ESI) m/z 533 (M + H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo de referencia 209Preparación de 1-(3-tert-butil-1metil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-6-(7-82-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

45 **[0442]** Se usó el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 138B hacer reaccionar el carbamato de Referencia Ejemplo 157A (123 mg, 0,45 mmol) con 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina de Ejemplo de Referencia 117B (103 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (78 mL, 0,45 mmol) y DMAP (3,6 mg, 0,03 mmol). La reacción se concentró a sequedad. El concentrado resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo / diclorometano al 10-50% durante 60 minutos. El pico principal se concentró hasta un sólido que pesa 126 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,10 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (m, 2H) 7,30 (m 1H) , 7,15 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 521 (M+H)

50

Ejemplo de referencia 210Preparación de 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-6-(7-82-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

55 **[0443]** Se usó el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B para reaccionar fenil 3-*terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-* ilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 154A (151 mg, 0,45 mmol) con 3- (6 metoxi-7- (2-

60

metoxietoxi) quina- Zolin-4-iloxi) anilina del ejemplo de referencia 117B (103 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (80 m L, 0,45 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Después de calentar durante 2 horas a 50 ° C, la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se cromatografió utilizando gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / hexano 0-85%). El pico principal se concentró para proporcionar 59 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,23 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,55 (m, 6H), 7,40 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 583 (M+H)

#### Ejemplo 211

#### 10 Preparación de 1-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

15 **[0444]** El procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B se utilizó la sustitución de fenilo 3- (1,1-difluoroetilo) carbamato de isoxazol-5-il descrito en el Ejemplo 152A (80 mg, 0,30 mmol) y 3- (6-metoxi-7- ( 2-metoxietoxi) quinazolin-4-5 iloxi) anilina del ejemplo de referencia 117B (100 mg, 0,29 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (75 m L, 0,43 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol). Después de calentar durante 1 hora a 50 ° C, la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa usando un hexilcolumna fenilo y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo / gradiente de agua 40-75% durante 60 minutos. El pico principal se concentró y después se liofilizó para proporcionar 33 mg. <sup>1</sup>H (DMSO=d<sub>6</sub>) 10,08 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,00 (t, 3H); LCMS (ESI) m/z 516 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 212

#### 25 Preparación de 1-[3-(2-etoxipropano-2-il)-1-fenil-1 H -pirazol-5-il]-3-[3-(6-metoxi-7-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi] fenil) urea

30 **[0445]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (2-etoxipropano-2-il) -1-fenil-1 H bamate pirazol-5-ilcar- descrito en El Ejemplo de referencia 168B (0,115 g, 0,33 mmol) , 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina de Ejemplo de referencia 117B (0,112 g, 0,33 mmol), y *N, N*- diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 5 horas, para dar 1- [3- (2-etoxipropano-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-il] -3- {3- [6-metoxi 7- (2-yetoxi methox-) quinazolin-4-iloxi] fenil} urea como un sólido (0,116 g, 57%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (br, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.56 (m, 6H), 7.41 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.03 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 567 (M - OEt)<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 213

#### Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-5-il)-3-[3-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil)urea

40 **[0446]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 162B, utilizando fenil 5-(1-3-difluoro-2-metilpropano-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato como se describe en el Ejemplo 162A (0,089 g, 0,3 mmol), 3 (6-metoxi-7- (2-methox- yetoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 117B ( 0,102 g, 0,3 mmol), y 4- (dimetilamino) piridina (0,03 g) en THF (6 ml), para proporcionar 1 [5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3 il] -3- {3- [6-metoxi-7- (2-methox-ietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil} urea como un sólido(0,061 g, 37%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 9.01 (s,1H), 8.56 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.35 (m,2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.56 (s 3H), 1,28 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 544 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 50 Ejemplo 214

#### Preparación de 1-(3-tert-ciclopentisoxazol -5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

55 **[0447]** Preparado a partir de 3 (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina de Ejemplo de referencia 117B (90 mg, 0,264 mmol) y 3-fenil ciclopropilisoxazol-5-ilcarbamato del Ejemplo 124A (78 mg, 0,317 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B a proporcionar 1- (3-ciclopropilisoxazol-5-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil)urea como sólido incoloro (68 mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,21 (brs, 1H), 9,08 (brs, 1H), 8,55 (s,1H), 7,56 (s, 2H), 7,387,44 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 0,940,98 (m, 2H), 0,71-0,73 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 492 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 215

#### 65 Preparación de 1-(1-3-isopropilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0448]** 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina se hizo reaccionar a partir de Ejemplo de Referencia 117B (90 mg, 0,264 mmol) con 3fenil-5-isopropilisoxazol ilcarbamato preparado en el Ejemplo 122A (78 mg, 0,317 mmol) para proporcionar 1- (3-isopropilisoxazol-5-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea como sólido sin color (70 mg, 54%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (brs, 1H), 9,14 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,387,44 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,32 4,35 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77-3,78 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,90 (septet, J = 9 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 9 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 216

Preparación de 1- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (tetrahydro-2H-piran-4-il) isoxazol-5-il)urea

**[0449]** Preparado a partir de 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina a partir del Ejemplo de Referencia 117B (60 mg, 0,176 mmol) y fenilo 3- (tetrahydro-2H-piran-4-il) isoxazol-5-ilcarbamato del Ejemplo 123A (56 mg, 0,194 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B para proporcionar 1- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin 4-iloxi) fenil) -3- (3- (tetrahydro-2H- piran-4-il)isoxazol-5-il) urea como un sólido incoloro (19 mg, 20%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,70 (brs, 1H), 9,38 (brs, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,34-4,35 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,77-3,78 (m, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 536 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 217

Preparación de 1-(5-(1-difluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0450]** Preparado a partir de 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina de Referencia Ejemplo 117B (100 mg, 0,293 mmol) y fenilo 3- (1-metoxi-2-metilpropan- 2-il) isoxazol-5-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 128A (118 mg, 0,407 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B para dar 1 (5- (1-metoxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7 - (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (72 mg, 46%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (brs, 1H), 9,03 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57-7,58 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,20 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 538 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 218

Preparación de 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea

**[0451]** Preparado a partir de 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina de Ejemplo de referencia 117B (72 mg, 0,212 mmol) y fenilo 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato del Ejemplo 42A (56 mg, 0,212 mmol) de acuerdo con el método descrito para 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-5-il) urea en el Ejemplo 122B para proporcionar 1- (3- (2- fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4- iloxi) fenil) urea como un sólido incoloro (46 mg, 43%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,45 (brs, 1H), 9,12 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57-7,58 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,32-4,35 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,67 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 512 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 219

Preparación de 1-(5(ciclopentisoxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0452]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C utilizando 3- (6-metoxi-7- (2-yetoxi methox-) quinazolin-4-iloxi) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 117B (109 mg, 0,32 mmol) y fenilo 5-terc-butil-isoxazol-5-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 135A (130 mg, 0,48 mmol) para proporcionar 1- (5- ciclopentilisoxazol -3- (3- (6- metoxi 7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (87,11 mg, 52%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (bs, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 520 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 220

Preparación de 1- {3- [6-metoxietoxi] quinazolin-4-iloxi) fenil} -3- [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea

**[0453]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, utilizando fenil 1-metil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il-carbamato descrito en el Ejemplo de Referencia 164B (0,114 g, 0,4 mmol), 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) d<sub>6</sub>3 horas, para proporcionar 1- {3- [6 metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} -3- [1-metil-

3- (trifluorometil) -1 H-pirazol-5-il] urea como un sólido (0,033 g, 15%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.5 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s y t, 5H), 3.50 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 533 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo de referencia 221

Preparación de 1- (3-[6-metoxi-7-(2-metoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil)-3-[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea

10 **[0454]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, usando 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il-carbomato descrito del ejemplo de referencia 168B (0,139 g, 0,4 mmol) , 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina del Ejemplo de referencia 117B (0,137 g, 0,4 mmol), y N, N- diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50° C durante 6 horas, para dar 1- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} -3- [1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il] urea como un sólido (0,115 g, 48%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.49-7.62 (m, 7H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 595 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo de referencia 222

20 Preparación de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

25 **[0455]** El procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B se utilizó mediante la reacción de carbamato de 3-fluoro-4- (trifluorometil) fenilcarbomato como se describe en el Ejemplo de Referencia 150 (135 mg, 0,45 mmol) con la amina 3- (6-metoxi-7- (2 -methox- yetoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina del ejemplo de referencia 117B (102 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (80 m L, 0,46 mmol) y DMAP (4,0 mg, 0,03 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se trituró con diclorometano para proporcionar 126 mg de 1- (3-fluoro-4- (trifluorometil) fenil) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.50 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.40 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z 547 (M+H).

#### 30 Ejemplo de referencia 223

Preparación de 1-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

35 **[0456]** El procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B se utilizó para reaccionar con fenilo 3-metoxi-4-(trifluorometil) meno nilcarbamate como se describe en el Ejemplo de Referencia 190B (140 mg, 0,45 mmol) con 3-(6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quina- Zolin-4-iloxi) anilina del ejemplo de referencia 117B (103 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (80 m L, 0,46 mmol) y DMAP (4,0 mg, 0,03 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se trituró con diclorometano para proporcionar 52 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,30 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,40 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z 559 (M+H)

#### 40 Ejemplo de referencia 224

45 Preparación de acetato de 2-[3- tert -butil-5-(3-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}ureido)-1 H -pirazol-1-il]clorhidrato de acetato

#### 50 **[0457]**

Ejemplo de referencia 224A: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, etilo 2- [3- *terc-butil-5-* (fenoxicarb- onilamino) -1 *H-pirazol-1-il]* acetato [descrito en el Ejemplo de Referencia 166A (0,138 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 117B (0,137 g, 0,4 mmol), y N, N-*diisopropiletilamina* (0,5 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 7 horas, para proporcionar acetato de 2- [3- *terc-butil-5-* (3- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} ureido) -1 *H-pirazol-1-il]* acetato de etilo como sólido.

55 Ejemplo de referencia 224B: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6B Paso 2 utilizando 2-[3-*tert -butil-5-*(3-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}ureido)-1 H -pirazol-1-il]acetate y una solución 1,0 M HCl / Et<sub>2</sub>O en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, para proporcionar acetato de 2- [3- *terc-butil-5-* (3- {3- [6-metoxi-7- (2-yetoxi methox-) quinazolin-4-iloxi] fenil} ureido) -1 H-pirazol-1-il] acetato de hidrocioruro como un sólido (0,185 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.5 (br, 3H), 4.36 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 1.20 (s and t, 12H); LC-MS (ESI) m/z 593 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo de referencia 225

65 Preparación de 1- {3- [6-metoxietoxi] quinazolin-4-iloxi) fenil} -3- [1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]urea

**[0458]** El compuesto del título se preparó como se describe en El Ejemplo de referencia 169C, utilizando fenil 1-fenil-5- (trifluoro-metil) -1 *H*-pirazol-3-*il*carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 169B (0,115 g, 0,33 mmol), 3- (6-metoxi-7- (2- metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 117B (0,112 g, 0,33 mmol), para proporcionar 1- {3- [6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}-3-[1-fenil-5-(trifluorometil)-1 *H* -pirazol-3-il]urea como un sólido (0,114 g, 58%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.58 (m, 7H), 7.42 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 595 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 226

Preparación de 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1 *H* -pirazol-5-il]-3-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil} urea

**[0459]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 162B, utilizando fenilo 1- (4-fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*il*carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 171B (0,146 g, 0,4 mmol), 3- (6-metoxi-7- (2- metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 117B (0,137 g, 0,4 mmol), y 4- (dimetilamino) ridine py- (0,025 g) en THF (6 ml), para proporcionar 1- [1- (4-fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*il*] -3- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi)-quinazolin-4-iloxi]fenil}urea como sólido (0,166g, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 613 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 227

Preparación de 1-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}-3-[1- *p* -tolil-3-(trifluorometil)-1 *H* -pyrazol-5-il]urea

**[0460]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 162B, fenilo 1- *p* -tolil-3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*il*carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 172B (0,145 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quina- Zolin-4-iloxi) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 117B (0,137 g, 0,4 mmol), y 4- (dimetilamino) piridina (0,025 g) en THF (6 ml), se para dar 1- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} -3- [1- *p* -tolil-3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-*il*]urea como sólido (0,190 g, 78%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.36 (m, 6H), 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 609 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 228

Preparación de 1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-1-fenil-1 *H* -pirazol-5-il]-3-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}urea

**[0461]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) -1-fenil-1 *H*-pirazol-5-*il*carbamato como se describe en el Ejemplo de Referencia 167B (0,186 g, 0,5mmol), 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina a partir de Ejemplo de Referencia 117B (0,137 g, 0,4 mmol), *γ*N, *N*-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 6 horas, para dar 1-[3- (1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il) -1-fenil-1*H*-pirazol-5-*il*] - 3- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi] fenil} urea como un sólido (0,106 g, 43%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.56 (m, 6H), 7.40 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 619 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 229

Preparación de 1- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (tetrahidro-2H-piran-4-il) isoxazol-5-il)urea

#### **[0462]**

Ejemplo 229A Paso 1: (Trimetilsilil) diazometano (21 ml, 2 M en éter dietílico) se añadió gota a gota a una solución de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo (3,79 g, 26 mmol) en éter dietílico anhidro (25 ml) enfriada previamente a 0 ° C. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 4,4,4-trifluoro-3-metoxibut-2-enonitrilo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.00 (s, 1H), 4.16 (s, 3H).

Ejemplo 229A Paso 2: Clorhidrato de hidroxilamina (2,88 g, 41.5 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió a 0 ° C en un baño de hielo. Se añadió metóxido de sodio (2,24 g, 41,5 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La suspensión se enfrió a 0 ° C, se añadió gota a gota y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente 4,4,4-trifluoro-3-metoxibut-2-enonitrilo (26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante toda la noche. El sólido blanco se separó por filtración, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,4,4-trifluoro-N'-hidroxi-3-

metoxibut-2-enimidamide como un sólido, que se usó directamente en el siguiente etapa sin purificación adicional. El sólido se recogió en etanol (25 ml) y la solución se adificó (pH = 1) con ácido clorhídrico acuoso al 37%. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. El etanol se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH = 14) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces con diclorometano, los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo 95: 5) para aislar 3- (trifluorometil) isoxazol-5-amina (446 mg, 11%) junto con 5- (trifluorometil) isoxazol-3-amina como un producto menor. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.31 (s, 1H), 5.03 (bs, 2H). Ejemplo 229A: 3- (trifluorometil) isoxazol-5-amina (446 mg, 2,93 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se trató con trietilamina (1,1 ml, 8,2 mmol), fenilo cloroformate (0,88 ml, 7,03 mmol) y 4- (dimetilamino) piridina (357 mg, 2,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ambiente durante 3 h, después se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró a sequedad. El residuo se recogió en cloroformo, se lavó con salmuera, y los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) Se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano de etilo 8 / acetato de: 2) para proporcionar fenilo 3- (trifluorometil) isoxazol-5-ilcarbamato (269 mg, 33%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (bs, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,35-7,02 (m, 3H), 6,7 (s, 1H) Ejemplo 229B: 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina del ejemplo de referencia 117B (154 mg, 0,41 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (146 mg, 0,54 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml) y se trató con N, N-diisopropiletilamina (72 ml, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la adición de éter dietílico, el precipitado sólido se filtró y se secó. El material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna de fase inversa de Fenomenex fenilhexilo) para proporcionar 1- (3- (6-metoxi-7- (2-yetoxi methox-)4-iloxi quinazolin) fenil) -3- (3- (trifluorometil) isoxazol -5-il) urea (90 mg, 42%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,93 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (bs, 2H), 3,34 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 520 (M + H)<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 230

Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-5-il)-3-{3-[6- metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}urea

### 30 **[0463]**

Ejemplo 230A: A una suspensión de hidruro de sodio (422 mg, 17,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se enfrió a 0 ° C, se añadió 3-aminotiofenol (125 mg, 16,8 mmol) gota a gota como una solución en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. 4-cloro-6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolina, previamente sintetizado, se añadió y la mezcla resultante se calentó a 50 ° C durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se recogió en acetato de etilo / agua, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces. Las fases orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró en metanol para proporcionar 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina (2,8 g, 49%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 5,35 (bs, 2H), 4,33 (bs, 2H), 4,02 (s, 6H), 3,77 (bs, 2H); LC-MS (ESI) m/z 358 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 230B: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 162B, utilizando fenilo 5- (1,3-difluoro-2- metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato como se describe en el Ejemplo 162A (0,089 g, 0,3 mmol), 3- (6-metoxi-7- (2- metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina de la etapa anterior (0,107 g, 0,3 mmol), y 4- (dimetilamino) piridina (0,03 g) en THF (6 ml), a proporcionar 1- [5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il] -3- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio]fenil}urea como sólido (0,038 g, 23%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.28-7,54 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,34 (s 3H), 1,29 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 560 (M + H)<sup>+</sup>.

### 50 Ejemplo de referencia 231

Preparación de 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0464]** Se utilizó el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B para reaccionar 3-fluoro-4- (trifluorometil) fenilcarbamato como se describe en el Ejemplo de Referencia 150 (138 mg, 0,46 mmol) con 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 231A (110 mg, 0,31 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (80 ml, 0,46 mmol) y DMAP (4,0 mg, 0,03 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se trituró con diclorometano para proporcionar 122 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,43 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 4,34 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,38 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z 563 (M+H)

### 60 Ejemplo 232

Preparación de 1-(5-tert-isopropilisoxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0465]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 113C 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 231A (107 mg, 0,3 mmol) se hizo reaccionar con fenil 5-

isopropilisoaxazol-3-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 133A (110 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se precipitó de la solución. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para dar 1- (5-isopropilisoaxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (72,22 mg, 47%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.537.28 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 4,34 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (bs, 2H), 3,34 (s, 3H), 3.04-3.00 (m, 1H), 1,23 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 510 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 233

#### Preparación de 1-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

[0466] Se usó el procedimiento para el Ejemplo 138B para reaccionar fenil 3-metoxi-4- (trifluorometil) fenilcarbamato descrito en el Ejemplo 190B (144 mg, 0,46 mmol) con 3- (7--6-metoxi (2-metoxietoxi) quinazolin -4-iltio) anilina se describe en el Ejemplo de Referencia 231A (110 mg, 0,31 mmol). A esta solución se le añadió diisopropiletamina (80 mL, 0,46 mmol) y DMAP (4,0 mg, 0,03 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía de gel de sílica utilizando un gradiente de acetato de etilo / diclorometano al 0-50% durante 75 minutos. El pico principal recogió y se concentró, después se trituró con diclorometano para dar un sólido que pesa 43 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,19 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s,1H), 7,6-7,40 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3,78 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z 575 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 234

#### Preparación de 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

[0467] Se usó el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B para reaccionar fenilo 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcar- bamate del Ejemplo 42A (86 mg, 0,33 mmol) con 3- (6-metoxi 7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina descrita en el Ejemplo de Referencia 231A (97 mg, 0,27 mmol). A esta solución se le añadió diisopropiletamina (71 mL, 0,41 mmol) y DMAP (5,0 mg, 0,04 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se repartió entre agua y diclorometano, y se extrajo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre magnesio y sulfato, se filtraron y se concentraron. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo / diclorometano 12-70% más de 18 volúmenes de columna. El pico apropiado se concentró hasta un sólido blanco que pesa 18 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 10,42 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,63 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z 528 (M+H)

#### Ejemplo 235

#### Preparación de 1-(5-ciclopentisoaxazol -3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

[0468] Usando el procedimiento descrito en el compuesto Ejemplo 113C 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4- iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 231 A (114 mg, 0,32 mmol) se hizo reaccionar con 5-fenil isopropilisoaxazol-3-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 135A (130 mg, 0,48 mmol). Tras la adición de éter dietílico, el sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para dar 1- (5-ciclopentilisoaxazol-3-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4 -iltio)fenil)urea urea (91,12 mg, 53%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.52 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7,59-7,41 (m, 2H), 7,41-7.24 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4,39-4,24 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3.25-3.04 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 2H), 1,75-1,48 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 536 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 236

#### Preparación de 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol -5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(7-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil) urea

[0469] Se usó el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B para reaccionar fenil carbamato de 3- *tert* -butil-1-fenil-1 H -pyra- zol-5-ilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 154A (151 mg, 0,45 mmol) con 3- (6-metoxi-7- (2-yetoxi methox-) quinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 231A (107 mg, 0,30 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletil amina (80 m L, 0,45 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Después de calentar durante 2 horas la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se trituró con 1: 1 de diclorometano / hexano y el sólido eliminado por filtración para dar 26 mg <sup>1</sup> H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), , 7,79 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z 599 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 237

#### Preparación de acetato de 2-[3- *tert* -butil-5-(3-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}ureido)-1 H -pyra- zol-1-il]clorhidrato de acetato

- 5 **[0470]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, acetato de 2- [3- *terc-butil-5-* (fenoxicarbonilamino) -1 *H* pirazol-1-il] acetato de metilo descrito en el Ejemplo 166A (0,138 g, 0,4 mmol), 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) an- iLine se describe en el Ejemplo de Referencia 231A (0,143 g, 0,4 mmol), y *N, N*-diisopropiletilamina (0,5 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 7 horas, para proporcionar acetato de 2- [3- *terc-butil-5-* (3- {3- [6- metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio] fenil} uréter ido)1H-pirazol-5-il]urea como sólido (0,071 g, 29%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.98 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7,52 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4,33 (m, 2H). 4.15 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,20 (s and t, 12H); LC-MS (ESI) m/z 609 (M + H)<sup>+</sup>.
- 10 Ejemplo de referencia 238
- Preparación de 1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-1-fenil-1 H -pirazol-5-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil]urea
- 15 **[0471]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) -1-fenil-1 *H*-pirazol-5-ilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 167B (0,186 g, 0,5 mmol), 3 (6-metoxi-7- (2-yetoxi metoxi-) quinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 231A (0,143 g, 0,4 mmol), y *N, N*-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 6 horas, que se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc / hexano como eluyentes y HPLC preparativa (C<sub>18</sub> columna y 55-70% de MeCN / H<sub>2</sub>O con 0,05% de AcOH) para dar 1- [3- (1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)-1-fenil-1 H -pirazol-5-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil]urea como un sólido (0,072 g, 28%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.33-7,47 (m, 5H), 7.24 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 635 (M + H)<sup>+</sup>.
- 20 Ejemplo de referencia 239
- Preparación de 1- {3- [6-metoxietoxi] quinazolin-4-iltio) fenil} -3- [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea
- 25 **[0472]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, utilizando fenil 1-metil-3- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-5-il-carbamato descrito en el Ejemplo de Referencia 164B (0,114 g, 0,4 mmol), 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo 231A (0,143 g, 0,4 mmol), y *N, N*-diisopropiletilamina (0,3 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 3 horas, para proporcionar 1- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio] fenil} -3- [1-metil-3- (trifluorometil) -1 *H*- pirazol-5-il] urea como un sólido (0,033 g, 15%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.4 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7.27-7,46 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.90 (s and t, 5H), 3.49 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 549 (M + H)<sup>+</sup>.
- 30 Ejemplo de referencia 240
- Preparación de 1- {3- [6-metoxietoxi] quinazolin-4-iltio) fenil} -3- [1-metil-3-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-5-il] urea
- 35 **[0473]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, usando 1-metil-5- (trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il-carbamato descrito del ejemplo de referencia 165A (0,114 g, 0,4 mmol) , 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina del Ejemplo de referencia 231A (0,143 g, 0,4 mmol), y *N, N*-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 3 horas, para proporcionar 1- {3- [6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio] fenil} -3- [1-metil-3- (trifluorometil) -1 *H*- pirazol-5-il] urea como un sólido (0,015 g, 7%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 6.32 (s, 1H), 4,34 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.89 (s and t, 5H), 3.49 (s, 3H); LC- MS (ESI) m/z 549 (M + H)<sup>+</sup>.
- 40 Ejemplo de referencia 241
- Preparación de 1-[3-(2-etoxipropano-2-il)-1-fenil-1 H -pirazol-5-il]-3-[3-(6-metoxi-7-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio] fenil] urea
- 45 **[0474]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (2-etoxipropan-2-il) -1-fenil-1 *H* bamate pirazol-5-ilcar- que se describe en el Ejemplo de Referencia 168B (0,115 g, 0,33 mmol) , 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 231A (0,118 g, 0,33 mmol), y *N, N*-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 5 horas, para proporcionar 1- [3- (2-etoxipropan-2-il) -1-fenil-1*H*-pirazol-5-il] -3- {3- [6-metoxi- 7- (2-metoxietoxi)-quinazolin-4-iltio]fenil]urea como sólido (0,111 g, 54%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.25 (br, 1H),8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7,54 (m, 4H), 7.37 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,04 (t, 3H); LC- MS (ESI) ml) 583 (M - OEt)<sup>+</sup>.
- 50 Ejemplo de referencia 242
- Preparación de 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1 H -pirazol-5-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazo- lin-4- iltio]fenil] urea
- 55 **[0474]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159B, fenilo 3- (2-etoxipropan-2-il) -1-fenil-1 *H* bamate pirazol-5-ilcar- que se describe en el Ejemplo de Referencia 168B (0,115 g, 0,33 mmol) , 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 231A (0,118 g, 0,33 mmol), y *N, N*-diisopropiletilamina (0,8 ml) en THF (6 ml) a 50 ° C durante 5 horas, para proporcionar 1- [3- (2-etoxipropan-2-il) -1-fenil-1*H*-pirazol-5-il] -3- {3- [6-metoxi- 7- (2-metoxietoxi)-quinazolin-4-iltio]fenil]urea como sólido (0,111 g, 54%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.25 (br, 1H),8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7,54 (m, 4H), 7.37 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,04 (t, 3H); LC- MS (ESI) ml) 583 (M - OEt)<sup>+</sup>.
- 60 Ejemplo de referencia 242
- Preparación de 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1 H -pirazol-5-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazo- lin-4- iltio]fenil] urea
- 65 Preparación de 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1 H -pirazol-5-il]-3-[3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazo- lin-4- iltio]fenil] urea

5 **[0475]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 162B, utilizando fenil 1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 171B (0,146 g, 0,4 mmol), 3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)anilina descrito en el Ejemplo 231A (0,143 g, 0,4 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (0,025 g) en THF (6 ml), para dar 1-[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}urea como sólido (0,062g, 25%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,34 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 629 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo de referencia 243

Preparación de 1-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}-3-[1-p-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea

15 **[0476]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 162B, utilizando fenil 1-p-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 172B (0,145 g, 0,4 mmol) de 3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 231A (0,143 g, 0,4 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (0,025 g) en THF (6 ml), para así obtener 1-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}-3-[1-p-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]urea como un sólido (0,177 g, 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 625 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de referencia 244

Preparación de 1-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}-3-(1-fenil-5-trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]urea

30 **[0477]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de Referencia 169C con fenilo 1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 169B (0,115 g, 0,33 mmol) y la amina se describe en el Ejemplo de referencia de 231 A (0,118 g, 0,33 mmol), para proporcionar 1-{3-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}-3-[1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]urea como un sólido (0,096 g, 48%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,47 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (m, 6H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,34 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 611 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 245

Preparación de 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(7-metoxi-(4,4-dioxo-3-tiomorfolinopropoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

40 **[0478]**

45 Ejemplo 245A: En un matraz de fondo redondo, hidruro de sodio (121 mg, 3,14 mmol), una dispersión al 60% en aceite mineral de fondo, se suspendió en 20 ml de THF seco. A esta suspensión se añadió 3-aminotiofenol (394 mg, 3,14 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. A esta solución se añadió 4-cloro-6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolina (900 mg, 3,14 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se concentró, y se repartió entre agua y acetato de etilo. Después de extraer dos veces, los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar ácido 3-(6-(3-cloropropoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio)anilina como un sólido amarillo y se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) 8,70 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 2,38 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z 376 (M+H).

50 Ejemplo 245B: El procedimiento en el Ejemplo de Referencia 138B se utilizó para reaccionar fenilo 3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-ilcarbamato del Ejemplo 42A (60 mg, 0,23 mmol) con la amina de la etapa anterior (60 mg, 0,13 mmol).

55 A esta solución se añadió dióxido de tiomorfolina (35 mg, 0,20 mmol) y DMAP (10 mg, 0,08 mmol). Después de calentar durante 2 horas la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se trituró con éter y el sólido se recogió por filtración a vacío para dar 88,5 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 10,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,60 (s, 1H). LCMS (ESI) m/z 645 (M+H).

60 Ejemplo de referencia 246

Preparación de 1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4,4-dioxotiomorfolino)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

65 **[0479]**

Ejemplo de referencia 246A Paso 1: Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B 3- (6- (3-cloropropoxi) -7- metoxiquinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 246A (150 mg, 0,4 mmol) se disolvió en 10 ml de THF seco. A esta solución se añadió fenil 4-metoxi-3- (trifluorometil) fenilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 138A (150 mg, 0,48 mmol), diisopropil etil amina (140 ml, 103 mg, 0,80 mmol), y DMAP (10 mg). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se calentó a 70 °C durante 3 hrs. La solución se concentró a sequedad y se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y el producto precipitó con hexano. El sólido se recogió por filtración. LCMS (ESI) m/z 594 (M+H)

Ejemplo de referencia 246A Paso 2: El cloruro anterior se disolvió en 10 ml de acetona seca, a esta solución yoduro de sodio (925 mg, 6,17 mmol) se añadió y la solución se calentó a reflujo durante la noche. Después, la solución se concentró a sequedad y se trituró con diclorometano. El cloruro de sodio sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró hasta un aceite. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.24 (m, 4H), 6.81 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (m, 5H), 3.45 (m, 2H), 2.44 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z 685 (M+H).

Ejemplo de referencia 246A Paso 3: El aceite bruto se disolvió en 5 ml de DMF seco y se añadió dióxido de tiomorfolina (55 mg, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al final de este tiempo la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo / agua 40-70% durante una hora. El pico principal se recogió y se concentró hasta un sólido blanco que pesa 26,7 mg. <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9,0 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2,0 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z 692 (M+H).

#### Ejemplo 247

Preparación de 1- (3- (6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-terc-butilisoxazol-5-il) urea

#### **[0480]**

Ejemplo 247A: 3-aminotiofenol (56 mg, 0,45 mmol) se trató con carbonato de cesio (193 g, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bis 4-cloro-6,7-(2- metoxietoxi) quinazolina (142 mg, 0,45 mmol) del Ejemplo 12A y la mezcla se agitó a 60 ° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con se añadieron cloroformo, agua y salmuera y la fase concentró bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano / metanol 9: 1) para proporcionar 3- (6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina (140 mg, 77%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7.26 (t, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4,30 (s, 4H), 3.99 (bs, 6H), 3.87 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 402 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 247B: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C usando el compuesto 3- (6,7-bis (2- metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina (138 mg, 0,34 mmol) y fenilo 3-terc-butilisoxazol-5- ilcarbamato se describe en el Ejemplo 132A (116 mg, 0,45 mmol) para dar 1- (3- (6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-isopropilisoxazol-3-il) urea (100 mg, 52%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,45-7.38 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 4,36-4,32 (m, 4H), 3.79-3.76 (m, 4H), 3,37 (s, 6H), 1,24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 568 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 248

Preparación de 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0481]**

Ejemplo 248A: En un matraz de fondo redondo de 3-aminotiofenol (279 mg, 2,23 mmol) se disolvió en 10 ml de THF seco. A esta solución se añadió hidruro de sodio, suspensión al 60% en aceite mineral, (86 mg, 2,23 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 4-cloro-7- (2-cloro-etoxi) -6-metoxi-quinazolina (610 mg, 2,23 mmol) del Ejemplo 35A como una solución de 10 ml en THF, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la solución se concentró a sequedad, y se repartió entre acetato de etilo y agua, y se extrajo con una porción de acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar 3- (7- (2-cloroetoxi) -6-metoxiquinazolin-4-iltio) anilina como un sólido amarillo que pesa 600 mg. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3,51 (bs, 2H); LC-MS (ESI) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 248B: Se usó el procedimiento para el ejemplo de referencia 138B para reaccionar fenilo 3-(fluoropropano-2-il)isoxazol-5-ilcarbamato del Ejemplo 42A (54 mg, 0,20 mmol) con la anilina de la etapa anterior (75 mg, 0,18 mmol). A esta solución se añadió diisopropiletilamina (47 ml, 0,27 mmol) y DMAP (2,0 mg, 0,02 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se repartió entre agua y diclorometano, y se extrajo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con metanol / diclorometano 1-8%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 30%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 9.11 (s,

1H), 8.69 (s, 1H), 7.6-7.2(m, 6H), 6.16 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (m, 7H), 2.80 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 3H). LC-MS (ESI)m/z 583 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 249

5

#### Preparación de 1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-ilth- io)fenil)urea

**[0482]** Se utilizó el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 138B para reaccionar 4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil-carbamato descrito en el Ejemplo de Referencia 138A (62 mg, 0,20 mmol) con 3-(7-(2-cloroetoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio)anilina descrito en el ejemplo de referencia 249A (75 mg, 0,18 mmol). A esta solución se añadió diisopropiltilamina (47 m L, 0,27 mmol) y DMAP (2,0 mg, 0,02 mmol). La reacción se concentró a sequedad y se repartió entre agua y diclorometano, y se extrajo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El concentrado resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano 1-8% sobre 18 volúmenes de columna. El pico apropiado se concentró hasta un sólido blanco que pesa 18,6 mg. 15%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.3 (m, 2H), 8.7 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,5-7.2 (m, 5H) 4.4 (m, 3H), 4.0 (m, 4H), 3.8 (m, 6H), 2.8 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z 630 (M+H)

15

#### Ejemplo de referencia 250

20

#### Preparación de 1-(4-(1-difluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

25

**[0483]** Ejemplo de referencia 250A Paso 1: Para morfolina (5 ml) se le añadió 7-(2-cloro-etoxi)-6-metoxi-quinazolin-4-ol (600 mg, 2,36 mmol) a partir de Example 35A y la mezcla se calentó a 100 ° C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró. El sólido resultante se lavó con MeOH y H<sub>2</sub>O para dar metoxi-7-4-hidroxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolina (328 mg, 1,07 mmol, 46%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3,58 (t, 4H), 3.41 -3,32 (m, 4H), 2.75 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 306 (M + H)<sup>+</sup>.

30

Ejemplo de referencia 250A Paso 2: Se usó el procedimiento descrito en el el Ejemplo 4A, pero usando 4-hidroxi-6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolina (325 mg, 1,07 mmol) proporcionó 4-(2-(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)etil)morfolina (196 mg, 0,61 mmol, 57%). LGMS (ESI) m/z 324 (M + H)<sup>+</sup>.

35

Ejemplo de referencia 250A Paso 3: 3-aminofenol (338 mg, 3,09 mmol) se trató con carbonato de cesio (2 g, 6,2 mmol) en isopropanol anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 4-(2-(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)etil)morfolina de la etapa anterior (1 g, 3,09 mmol) y la mezcla agitó a 80 ° C durante 2 h. El carbonato de cesio se separó por filtración, se lavó con isopropanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano / metanol 9: 1) para dar 3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)anilina (236 mg, 22%) como un sólido color tostado. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (s,1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.50-6.37 (m, 3H), 5.30 (bs, 2H), 4,34-4,30 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 2.82-2.70 (m, 2H) 2.59-2.42 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 397 (M + H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo de referencia 250B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 230B 3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoneto)quinazolin-4-iloxi)anilina (90 mg, 0,23 mmol) se hizo reaccionar con fenilo 4-metoxi-3-(trifluorometil)nilcarbamate meno se describe en el Ejemplo de Referencia 138A (99 mg, 0,32 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (28 mg, 0,23 mmol) para dar 1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea (38,72 mg, 27%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (bs, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,43-7.35 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,33 (bs, 2H), 3,99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.90-2.69 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 614 (M + H)<sup>+</sup>.

50

#### Ejemplo 251

#### Preparación de 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0484]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 229B usando 3-((2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi-7-6-metoxi)anilina descrito en el Ejemplo 251A Paso 3 (146 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con fenilo 3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-ilcarbamato del Ejemplo 42A (117 mg, 0,44 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (45 mg, 0,37 mmol) para proporcionar 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea (101,6 mg, 49%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,41 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

60

#### Ejemplo de referencia 252

#### Preparación de 1-(1tert-butil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

65

**[0485]**

Ejemplo de referencia 252A Paso 1: 1-terc-butil-1H-pirazol-4-amina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en Bull. Chem. Soc. Jpn. 1996, 69, 1997-2002.

5 Ejemplo de referencia 252A Paso 2: A una solución que contiene 1-terc-butil-1H-pirazol-4-amina (0,995 g, 7,16 mmol) en THF (20 ml), cloroformiato de fenilo (1,00 ml, 8,02 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,32 g, 9,52 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con THF. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en DCM y la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $MgSO_4$  para producir fenil 1-terc-butil-1H-pirazol-4-ilcarbamato como un sólido (1,65 g, 89%).  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.85 (1H, s), 7.30 (6H, m), 1.60 (9H, s).

15 Ejemplo de referencia 252A Paso 3: A una solución de 1- (4-il-1-terc-butil-1H-pirazol) -3- (3-hidroxifenil) urea (0,782 g, 3,02 mmol) en THF anhidro (10 ml), se añadió 3-aminofenol a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $MgSO_4$ . El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó en columna de gel de sílice, usando una mezcla de DCM / MeOH como fase móvil para producir 1- (1-terc-butil-1H-pirazol-4-il) -3- (3-hidroxifenil) urea (0,169 g, 20%).  $^1HNMR$  (dmsó-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.25 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.02 (2H, m), 6.77 (1H, d), 6.35 (1H, d), 1.49 (9H, s).

20 Ejemplo de referencia 252B: A una solución de 1- (4-il-1-terc-butil-1H-pirazol) -3- (3-hidroxifenil) urea (0,10 g, 0,62 mmol) en THF anhidro (10 ml), se añadió 2-aminofenol a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla heterogénea durante 1 h, se añadió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (0,138 g, 0,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se calentó a 55°C durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El bruto se purificó por medio de HPLC. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 0,122 mg (42%).  $^1HNMR$  (dmsó-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.86 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.35 (3H, m), 7.23 (1H, d), 6.88 (1H, d), 3.98 (6H, s), 1.50 (9H, s). LC/MS: M+1: 463.

Ejemplo de referencia 253

30 Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)fenil)urea

**[0486]** A una solución en agitación de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-il) fenil) urea (120 mg, 0,25 mmol) del Ejemplo ácido 3-cloroperóxibenzoico 46 en diclorometano (2,5 ml) se añadió (56 mg, 77% max, 0,25 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente.  $NaHCO_3$  (ac), se extrajo con EtOAc, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (25-100% EtOAc / hexanos) y luego volvió a purificar (12-100% de EtOAc / hexanos) para dar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (6,7-dimetoxi-quinazolin-4 il)fenil) fenilo ) urea (21 mg, 0,42 mmol, 17%).  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.58 (s, 1H), 9.16 - 9.12 (m, 2H), 8.33 - 8.28 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 496 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 254

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- il) fenil) -3- (3-(trifluorometoxi)isoxazol-5-il)urea

45 **[0487]** De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 113C, 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-il) anilina (104 mg, 0,35 mmol) y fenilo 3- (trifluorometil) isoxazol-5-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 229A (124 mg, 0,45 mmol) se hicieron reaccionar para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-il) fenil) -3- (3- (trifluorometil) isoxazol-5-il) urea (9,23 mg, 6%) como un sólido blanco.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,90 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.8-7.20 (m, 5H), 7.06 (bs, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.09 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 476 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 255

Preparación de 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)fenil)-3-(3-(g-metoxi-2-metilpropano-2-il)isoxazol-5-il)urea

**[0488]**

60 Ejemplo 255A Paso 1: 5-hidroxi-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1 equivalente) e hidróxido de sodio (2 valente alents) con un pH de reacción de 10-13 se hizo reaccionar de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 122<sup>a</sup> Paso 2, para proporcionar 2- (5-aminoisoxazol-3-il) -2-metil-1-ol como un sólido incoloro que puede ser utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.04 (s, 1H), 4.47 (brs, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.50 (brs, 1H), 1,28 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 157 (M + H)<sup>+</sup>.

65 Ejemplo 255A Paso 2: 2- (5-Ainoisoxazol-3-il) -2-metil-1-ol (100 mg, 0,60 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 122A Paso 3 para dar fenilo 3- (1-hidroxi-2-metil-2- il) isoxazol-5-ilcarbamato como un sólido incoloro (77 mg, 46%) que no se purificó adicionalmente .

Ejemplo 255B: 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (40 mg, 0,13 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (50 mg, 0,18 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 122B. Purificación a través de TLC preparativa eluyendo con 10% de metanol en diclorometano proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (1-hidroxi-2-metil-2-il) isoxazol-5-il) urea como un sólido de color rosado (38 mg, 59%). <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,21 (brs, 1H), 9,08 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,80 (brs, 1H), 3,98-4,00 (2 x s, 6H), 3,39 (s, 2H), 1,16 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 480 (M + H)<sup>+</sup>.

Preparación de 1-(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-3-(3-{7-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-1-il)propoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi}fenil)urea

**[0489]** A una solución de 1- (5-terc-butil-isoxazol-3-il) -3- {3- [7- (3-cloro-propoxi) -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi] - fenilo} -urea (descrito en el Ejemplo 27B, 235 mg, 0,446 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (181 mg, 1,338 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,233 ml, 1,338 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (164 mg, 0,446 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 días. La formación del producto se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por medio de preparación HPLC (usando una columna de fase inversa de fenil-hexilo se eluyó con gradiente de disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O y el disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3- (3- {7- [3- (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il) propoxi] -6-metoxi-quinazolin-4-iloxi} -fenil) -urea como un sólido blanco (87 mg, 31%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,80-9,35 (brs, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 2,80 (s, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,20 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 625 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 257

Preparación de 1-(2-cianopropano-2-il)isoxazol-5-il-3-(3-(7- hidroxi-6- metoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

**[0490]**

Ejemplo 257A: 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-amina (11,26 g, 78,19 mmol) descrito en el Ejemplo 42A en THF (300 ml) se trató con carbonato de potasio (21,58 g, 156 mmol) y cloroformiato de p-clorofenil (14,94 g, 78,19 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se introdujo cloroformiato de p-clorofenil adicional (7,5 g, 39,26 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, y los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10-50% de acetato de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-clorofenil 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato de (16,51 g, 71%) como un sólido color crema. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (brs, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 1,74(d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 299 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 257B: A una solución agitada de 4- (3-aminofenoxi) -6-metoxiquinazolin-7-ol (200 mg, 0,71 mmol) (preparado como se describe en el ejemplo 95A, los pasos 1 a 3) en DMF anhidro (6 ml), se añadió 4-clorofenil 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato (212 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se calentó a 60 ° C durante 2,5 h. Concentración al vacío seguido de purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con un gradiente de disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN y el disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O), proporcionó 1- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) -3- (3- (7- hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (41 mg, 13%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 10,64 (brs, 1H), 9,13 (brs, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,55-7,56 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,66 (d, J = 22 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 454 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 258

Preparación de 1-(2-cianopropano-2-il)isoxazol-5-il-3-(3-(6- hidroxi-6- metoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

**[0491]** A una solución agitada de 4- (3-aminofenoxi) -7-metoxiquinazolin-6-ol (200 mg, 0,710 mmol) (preparado como se describe en el ejemplo 107A, los pasos 1 a 7) en DMF anhidro (6 ml) , se añadió 4-clorofenil 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato describen en el Ejemplo 257A (317 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se calentó a 60 ° C durante 3 h. La concentración *al vacío* seguido de trituración del sólido resultante con metanol proporcionaron, después de filtración y secado, 1- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) -3- (3- (6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (162 mg, 50%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,1, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,66 (d, J = 22 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 454 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 259

Preparación de 1-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1-trifluoruro-2-metilpropano 2-il)isoxazol-3-il)urea

[0492]

**Ejemplo 259A Paso 1:** La reacción se llevó a cabo en dos lotes separados, empleando 5 g de ácido dimetilpropiónico 3,3,3-trifluoro-2,2- en cada lote. A una solución agitada de 2,2-dimetilpropiónico 3,3,3-trifluoro ácido (5 g, 32 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 ° C (bajo una atmósfera de argón), se añadió gota a gota una solución de (trimetilsilil) diazometano (18 ml de una solución 2 M en éter dietílico, 35 mmol) (desprendimiento de gas observado). La solución amarilla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante otras 48 h. Se añadió un adicional de 5 ml de solución 2 M de diazometano (trimeth- ilsilil) (10 mmol), y se continuó agitando durante otras 5 h después de lo cual una más 6 ml de solución 2 M (trimetilsilil) diazometano (12 mmol) se añadió. Después de agitar durante otros 15 minutos, mezcla se concentró a vacío (manteniendo la temperatura del baño por debajo de 30 ° C). El aceite resultante se purificó dietil éter (200 ml), se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), se separó, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración seguida de concentración a vacío (manteniendo la temperatura del baño por debajo de 30 ° C) dio el producto crudo. El crudo de ambos lotes se combinaron para dar metilo crudo 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato (7,69 g) como un aceite amarillo que se recogió sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (2s, 3H), 1,40 (s, 6H).

**Ejemplo 259A Paso 2:** La reacción se llevó a cabo en dos lotes separados, empleando 3,85 g de metil 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato en cada lote. A una suspensión agitada a reflujo de hidruro de sodio (1,41 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 35 mmol) en THF seco (30 ml) (bajo una atmósfera de argón) se añadió una mezcla de metil crudo 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato (3,85 g) y acetonitrilo seco (1,85 ml, 35 mmol), gota a gota en el transcurso de 45 mins. La suspensión de color amarillo pálido resultante se calentó a 70 ° C durante otras 15 h. Después de enfriar a ta, ambos lotes de reacción se combinaron después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. La espuma de color naranja resultante se disolvió de nuevo en agua (200 ml) y se lavó con dietil éter (2 x 200 ml), para eliminar el aceite mineral residual. La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N acuoso y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Las capas de éter combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> a continuación se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo como un aceite amarillo (4,27 g, 37% a partir de 3,3,3-trifluoro-2,2-ácido dimetilpropiónico se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

**Ejemplo 259A Paso 3:** Una mezcla de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (3 g, 16,76 mmol), sulfato de hidroxilamina (3,30 g, 20,11 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (3,52 g, 41,90 mmol) en una mezcla de 10% de metanol en agua (60 ml), se calentó a 65 ° C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron otros 30 ml de 10% de metanol en agua, y la mezcla se dividió en 9 x 10 mL lotes. Cada lote se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y cada colocó en un vial de 20 ml de volumen de microondas equipado con una barra agitadora. Después del sellado, cada lote se colocó en un Sintetizador Biotage Microondas y se calentó (con agitación) a 140 ° C durante 5 min (presión interna máxima alcanzada fue de 7 bar). Cada lote se enfrió y se neutralizó con una solución acuosa saturada de sodio solución de carbonato ácido. Todos los lotes procesados se combinaron y se concentraron a vacío y la solución acuosa se extrajo con 10% de isopropanol en cloroformo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La concentración al vacío proporcionó 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina (2,34 g, 71%) como un sólido amarillo claro que tomada en sin más purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 (s, 1H), 3.98 (brs, 2H), 1,53 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 195 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 259A Paso 4:** 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina (123 mg, 0,63 mmol) en THF (2 ml) se trató con carbonato de potasio (113 mg, 0,819 mmol) y cloroformiato de p-clorofenil (180 mg, 0,95 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, y los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 8: 2) para proporcionar fenil para dar 4-clorofenil 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (85 mg, 39%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (brs, 1H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 1,59 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 349 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 259B:** A una solución agitada de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (36 mg, 0,122 mmol) descrita en el Ejemplo 113A en THF anhidro (0,5 ml), se añadió 4-clorofenil 5- (1,1, 1-trifluoro-2-metil-2-il) iso-xazol-3-ilcarbamato de la etapa anterior (85 mg, 0,244 mmol) y 4- (dimetilamino) piridina (7,3 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 6 h. La concentración al vacío seguido de purificación mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano / metanol 9: 1) y la trituración del sólido resultante con éter dietílico proporcionaron, después de filtración y secado, 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea (22,8 mg, 18%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.76 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56-7,59 (m, 2H), 7.38-7,44 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1,54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 518 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 260Preparación de 1-(3-(6- etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1-1-trifluoruro-2-metilpropano 2-il)isoxazol-

3-il)urea**[0493]**

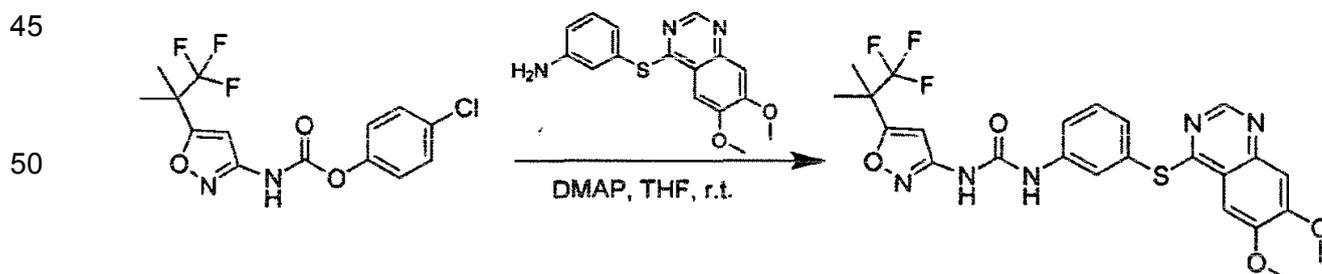
5 **Ejemplo 260A:** (Preparación de fenilo 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato): A una mezcla agitada de 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina preparado como se describe en el Ejemplo 259A (2,34 g, 12,06 mmol) y carbonato de potasio (5 g, 36 mmol) en diclorometano seco (50 ml) a 0 ° C, se añadió una solución de cloroformiato de fenilo (2,83 g, 18 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 15 h, después se añadió cloroformiato de fenilo adicional (1 g, 6,3 mmol) y se continuó agitando durante otras 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y diclorometano (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después se concentró bajo presión reducida para dar un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con 5% a 50% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó fenilo 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (2,63 g, 69%) como un incoloro sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (brs, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.17-7.29 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 1.57 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 315 (M + H)<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 260B** (Preparación de 3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) anilina): A una suspensión agitada de cesio carbonato (3,60 g, 11,06 mmol) en THF (50 ml) se añadió 3-aminofenol (0,91 g, 8,38 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a TA, se añadió 4-cloro-6-etoxi-7-metoxiquinazolina descrito en el Ejemplo 11 A (2,00 g, 8,38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con solución acuosa de NaOH 1 M, después con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Filtración y se concentró a presión reducida, dio un sólido que se trituró con acetato de etilo. La filtración y secado proporcionó 3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (1,30 g, 50%) como un sólido de color crema, que no requirió purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 6,36-6,49 (m, 3H), 5,30 (s ancho, 2H), 4,21 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 312 (M + H)<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 260C:** A una solución agitada de 3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) amina (100 mg, 0,322 mmol) y fenilo 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (151 mg, 0,482 mmol) en THF anhidro (5 ml), se añadió 4- (dimetilamino) piridina (6 mg, 0,0492 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. Concentración al vacío seguido de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 20% de acetato de etilo en hexanos a 100% acetato de etilo), proporcionó 1- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)-3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea (48 mg, 28%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,74 (s ancho, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,24 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 532 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 261

40 Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea

**[0494]**

60 **[0495]** A una solución agitada de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 115B (144 mg, 0,46 MMol) en THF anhidro (5,6 ml), se añadió 4-clorofenilo 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 259A (161 mg, 0,46 mmol) y 4- (dimetilamino) piridina (31 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. A la suspensión se añadió éter dietílico. La sonicación y filtración proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il) urea (134 mg, 55%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,77 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,28-7,54 (M, 5H), 6,89 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 534 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 262

Preparación de 1-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

5 [0495]

10 Ejemplo 262A: A una suspensión agitada de carbonato de cesio (3,60 g, 11,06 mmol) en THF (60 ml) se añadió 3-aminobencenotiol (1,00 g, 7,99 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a RT, 4-cloro-6-etoxi-7-metoxiquinazolina descrito en el Ejemplo 11A (1,91 g, 7,99 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a ta durante 15 h. Los mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido. La purificación por gel de sílice cromatografía en columna (eluyendo con 2% de metanol en diclorometano) proporcionó 3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio) anilina (1,20 g, 46%) como un sólido de color crema, que no requirió purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,66-6,73 (m, 2H), 5,33 (s ancho, 2H), 4,21 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 262B: A una solución agitada de 3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio) anilina (100 mg, 0,305 mmol) y fenilo 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 260A (144 mg, 0,458 mmol) en THF anhidro (5 ml), se añadió 4- (dimetilamino) piridina (6 mg, 0,0492 mmol) y la mezcla se se agitó a ta durante 15 h. La concentración al vacío seguido de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 20% acetato de etilo en hexanos a 100% acetato de etilo), proporcionó 1-(3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea (35 mg, 21%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,74 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,28-7,51 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 4,23 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 548(M+H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 263Preparación de 1-(3-(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxv)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

30 [0497] A una solución agitada de 4- (3-aminofenoxi) -6-metoxiquinazolin-7-ol (100 mg, 0,35 mmol) preparado como se describe en el ejemplo 95A en DMF anhidro (3 ml), se añadió fenil 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato describe en el Ejemplo 260A (111 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se calentó a 60 ° C durante 2 h. Adicional fenilo se añadió 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (50 mg, 0,16 mmol) y el calentamiento fue continuó durante 72 h. La concentración al vacío seguido de purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluyendocon un gradiente de disolvente B = 0,05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN y disolvente A = 0,05% HOAc / H<sub>2</sub>O) proporcionó 1- (3- (7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea (40 mg, 23%) como un incolorosólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,93 (s ancho, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,1,2,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 504 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 264Preparación de 1-(3-(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il) urea

45 [0498] A una solución agitada de 4- (3-aminofenoxi) -7-metoxiquinazolin-6-ol (70 mg, 0,247 mmol) descrito en el Ejemplo 107A en DMF anhidro (3 ml), se añadió fenil 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato de describe en el Ejemplo 260A (90 mg, 0,287 mmol) y la mezcla se calentó a 60 ° C durante 15 h. La concentración al vacío seguido por trituración de la 1- (3- (6-hidroxi-7-Metox sólido resultante con metanol proporcionaron, después de filtración y secado, 1-(3-6-hidroxi-7-metox-yquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea (73 mg, 59%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 2,1, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 9, 1,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 504 (M + H)<sup>+</sup>.

55 Ejemplo 265:Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

60 [0499]

65 Ejemplo 265A Paso 1: Una solución de 3-metoxibenzoico-2-fluoro ácido (5,00 g, 29,39 mmol) y diisopropiletilamina (4,56 g, 35,27 mmol) en una mezcla de tolueno anhidro (25 ml) y terc-butanol anhidro (25 ml) se agitó 4 A activados sobre tamices moleculares (4 g) durante 1 h. Se añadió difenilfosforilazida (9,71 g, 35,27 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. Se añadió el filtrado

acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración seguida de concentración a presión reducida dio crudo de terc-butilo 2-fluoro-3-metoxifenilcarbamate.

El producto bruto se disolvió en una solución de HCl 6M en acetato de etilo (20 ml, 0,12 mol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. El precipitado resultante se filtró y se secó. Los sólido se recogió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-fluoro-3-metoxianilina (3,00 g, 72%) como un aceite marrón, que fue tomada sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,80-7,02 (m, 3H), 3,82 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 142 (M + H) +.

**Ejemplo 265A Paso 2:** A una solución agitada de 2-fluoro-3-metoxianilina (3,0 g, 21,26 mmol) en diclorometano (80 ml), a 0 ° C, se añadió una solución 4,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (10,63 ml, 42,52 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se continuó la agitación durante otras 15 h. La mezcla de reacción se se inactivó mediante la adición de metanol. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se recogió en agua, se basificó con solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo. El combinado capas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida para dar 3-amino-2-fluorofenol (2,70 g, 100%) como un sólido pardo que se recogió sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,36 (s ancho, 1H), 6,62 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 6.12 hasta 6.23 (m, 2H), 5,14 (s ancho, 2H); LC-MS (ESI)m / z 128 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 265A Paso 3:** A una suspensión agitada de carbonato de cesio (10,25 g, 31,47 mmol) en una mezcla 9: 1 de THF / DMF(100 ml) a ta, se añadió 3-amino-2-fluorofenol (2,00 g, 15,74 mmol) en una porción. Después de agitar durante 30 min se añadió rt, 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (3,54 g, 15,74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 18 h. La reacción se enfrió a ta, después se diluyó con diclorometano. La solución se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración seguida de concentración a presión reducida dio un sólido que se trituró con una mezcla de 10% de diclorometano en acetato de etilo. La filtración proporcionó 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluoroanilina (2,10 g, 42%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,37 (sa, 2H), 3,99 (S, 3H), 3,98 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 316 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 265B:** A una solución agitada de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluoroanilina de la etapa anterior (150 mg, 0,476 mmol) y fenilo 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato describe en el Ejemplo 260A (224 mg, 0,714 mmol) en THF anhidro (5 ml), se añadió 4- (dimetilamino) piridina (6 mg, 0,0492 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. Una cantidad adicional de 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (50 mg, 0,159 mmol), y se agitó durante un adicional de 15 h. La concentración al vacío seguido de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 20% acetato de etilo en hexanosa 100% de acetato de etilo), proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluorofenil) -3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea (137 mg, 54%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,01 (s ancho, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 1,56 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 536 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 266

Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il) urea

#### **[0500]**

**Ejemplo 266A Paso 1:** A una solución agitada de 4-fluoro-3-metoxianilina (4,80 g, 34 mmol) en diclorometano (50 ml), a -10 ° C, se añadió una solución 4,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (20 ml, 80 mmol). La reacción mezcla se dejó calentar a ta y se continuó la agitación durante otras 15 h. La mezcla de reacción se inactivó a través de la adición de metanol. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se recogió en agua, se basificó con solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo combinado capas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida para dar 5-amino-2-fluorofenol (4,00 g, 93%) como un sólido que se recogió sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (dd, J = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 6,3 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,09 (s ancho, 1H), 3,56 (s ancho, 2H); LC-MS (ESI) m / z 128 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 266A Paso 2:** A una suspensión agitada de carbonato de cesio (9,53 g, 29 mmol) en una mezcla de THF / DMF (9/1,200 ml) a ta, se añadió 5-amino-2-fluorofenol (2,10 g, 14,6 mmol) en una porción. Después de agitar durante 30 min a ta, se añadió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (3,61 g, 16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 30 h. La reacción se enfrió a ta, después se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con 1 N de sodio solución de hidróxido, a continuación, salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración seguida de concentración a presión reducida dio un sólido que se trituró con metanol. La filtración proporcionó 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -4-fluoroanilina (3,10 g, 67%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

8,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 6,47-6,56 (m, 2H), 5,19 (s ancho, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 316 (M + H)<sup>+</sup>

5 Ejemplo 266b: A una solución agitada de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -4-fluoroanilina de la etapa anterior (150 mg, 0,476 mmol) y fenilo 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato describe en el Ejemplo 260A (179 mg, 0,571 mmol) en THF anhidro (5 ml), se añadió 4- (dimetilamino) piridina (6 mg, 0,0492 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. La concentración al vacío seguido de purificación mediante columna de gel de sílice (se eluyó con un gradiente de 20% acetato de etilo en hexano a 100% acetato de etilo), proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea (35 mg, 14%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,79 (s ancho, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), m 7,58 (s, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 1,54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 536 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 267

15 Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)-3-C3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-il) urea

#### **[0501]**

20 Ejemplo 267A Paso 1: 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (524 mg, 2,9 mmol) descrito en el Ejemplo 259A Pasos 1 y 2 fue tomada en agua (2,9 ml), se trató con hidróxido de sodio (240 mg, 6 mmol) y la resultante solución se agitó a ta durante 15 min. Después de este tiempo de clorhidrato de hidroxilamina (213 mg, 3,07 mmol) se añadió y calentó a 80 ° C durante 2,5 h. Después de enfriar a ta se añadió cloroformo (20 ml) y la fase orgánica separada. La fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar 3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-amina (150 mg, 27%) como un sólido, que se utilizado sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,19 (s, 1H), 4,50 (s ancho, 2H), 1,54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 195 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 267A Paso 2: 3- (2-metil-2-il 1,1,1-trifluoro) isoxazol-5-amina (150 mg, 0,77 mmol) disuelto en THF (2,5 ml) se trató con carbonato de potasio (139 mg, 1,0 mmol) y p-clorofenil cloroformate (412 mg, 2,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, y los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Hexano / acetato de etilo 8: 2) para proporcionar 4-clorofenil 3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato de (210 mg, 78%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (s ancho, 1H), 7,39 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 12 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 1,57 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 349 (M + H) +.

40 Ejemplo 267B: A una solución agitada de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,3 mmol) descrito en el ejemplo 113A en THF anhidro (1,5 ml), se añadió 4-clorofenil 3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato de la etapa anterior (104 mg, 0,3 mmol) y 4- (dimetilamino) piridina (18 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 6 h. La concentración al vacío seguido de purificación por cromatografía en gel de sílice (Diclorometano / acetato de etilo 1: 1) proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-il) urea (79,9 mg, 51%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,44 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,99-7,02 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 1,24 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 518 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 268:

50 Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-il) urea

**[0502]** A una solución agitada de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (76 mg, 0,24 mmol) descrito en la Referencia Ejemplo 115B en THF anhidro (1,5 ml), se añadió 4-clorofenil 3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol- 5-ilcarbamato del Ejemplo 267A (84 mg, 0,24 mmol) y 4- (dimetilamino) piridina (15 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 6 h. A la suspensión se añadió éter dietílico. La sonicación y filtración proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-5-il) urea (88,8 mg, 69%) como un incoloro sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,48 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,49 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 534 (M + H) +.

#### Ejemplo 269

60 Preparación de 1-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea

#### **[0503]**

65 Ejemplo 269A: A una suspensión agitada de carbonato de cesio (3,25 g, 10,0 mmoles) en DMF seca (20 ml) se añadió 5-amino-2,4-difluorofenol (1,00 g, 6,9 mmoles). Esta solución se calentó a 80 ° C durante 1 hora, y 4-cloro-

6,7- Se añadió dimetoxiquinazolina (1,59 g, 7,1 mmoles) y la reacción se calentó durante una hora adicional. Al final de este tiempo la reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con dos porciones (200 ml) de acetato de etilo. Los extractos se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y concentración proporcionó 5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2,4-difluoroanilina como un aceite rojo crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo / hexano gradiente, 30% -70% durante 70 minutos dio un aceite ligeramente impuro que contiene DMF. Este aceite se cristalizó usando acetato de hexano de etilo para dar un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,76 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,98 (s, 6H); LCMS (ESI) m / z 334 (M + H)<sup>+</sup>

10 **Ejemplo 269B:** A una solución agitada de 5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2,4-difluoroanilina (100 mg, 0,3 mmoles) de la etapa anterior y fenilo 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato descrito en el Ejemplo 42A Se añadió (96 mg, 0,32 mmoles) en DMF anhidro (10 ml), 4- (dimetilamino) piridina (20 mg, 0,16 mmoles) y diisopropiletilamina (80 ml, 0,45 mmoles) y la reacción se calentó a 70 C durante la noche. La reacción fue entonces concentró hasta un aceite y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / diclorometano, 3-80%, para proporcionar 1- (5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2,4-difluorofenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea (46,33 mg, rendimiento 31%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,58 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,65 (d, J = 21 Hz, 6H); CLEM(ESI) m / z (M + H)<sup>+</sup> 504.

#### 20 Ejemplo 270

Preparación de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2,4-difluorofenil) urea

#### [0504]

25 **Ejemplo 270A:** A una solución de 5-terc-butilisoxazol-3-amina (35,00 g, 250 mmol) en THF (300 ml), potasio Se añadieron carbonato (45,61 g, 330 mmol) y cloroforniato de fenilo (43,84 g, 280 mmol) y la solución se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la almohadilla se lavó a fondo con THF. El filtrado se concentró hasta un sólido y en porciones entre salmuera y DCM, después se extrajo con 2 porciones adicionales de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un sólido. La resultantesólido se recrystalizó en 10% DCM / éter y hexano. El sólido se recogió por filtración para proporcionar 5-fenil tertbutilisoxazol-3-ilcarbamato (50,72 g, 78% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,35 (s, 9H), 6,43 (s, 1H), 7,20(M, 3H), 7,44 (m, 2H).

35 **Ejemplo 270B:** A una solución de 5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2,4-difluoroanilina (100 mg, 0,3 mmol) en THF (10 ml), DIEA (58 mg, 0,45 mmol), DMAP (20 mg, 0,16 mmol), y fenilo 5-terc-butilisoxazol-3-ilcarbamato (117 mg, 0,32 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó durante la noche a 70 ° C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. Los residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexano (3-80%). Las fracciones apropiadas se concentraron para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2,4-difluorofenil)urea (37,56 mg, 25% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (s, 9H), 4,05 (s, 6H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS (ESI) m / z 500 (M + H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo de referencia 271

#### 45 Preparación de 1-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il) urea

50 **[0505]** 1-(5-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il) urea se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1- (3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) 3-terc-butil-1-p-tolil fenil) urea, la sustitución de fenilo 1H-pirazol-5-carbamato de fenilo con 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato en el Ejemplo de Referencia 161, y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina con 5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2,4-difluoroanilina en el Ejemplo 269 (0,153 g, 65%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,99 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 7H), 8,18 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,26 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 587 (M + H)<sup>+</sup>

#### 55 Ejemplo de referencia 272

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)urea

60 **[0506]** El compuesto del título se preparó a partir de 5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2,4-difluoroanilina (100 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (140 mg, 0,4 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil) urea (170 mg, 0,29 mmol, 96%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); CLEM (ESI) m / z 589 (M + H)<sup>+</sup>.

65

Ejemplo de referencia 273Preparación de 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)urea

5 **[0507]** El compuesto del título se preparó a partir de 3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato descrito en la Referencia Ejemplo 153A (100 mg, 0,30 mmol) y 5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluoroanilina (100 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-p-tolil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)urea (90 mg, 0,16 mmol, 52%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,54-7,43 (m, 8H), 6,38 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 575 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplode referencia 27415 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea**[0508]**

20 Ejemplo de Referencia 274A Paso 1: Una mezcla de 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (2,503 g, 20 mmol) y p-tolilhidrazine clorhidrato (3,173 g, 20 mmol) en EtOH se calentó a 90 ° C durante 8 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con DCM. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 3-tert-butil-1-ptolil-1H-pirazol-5-amina en forma de sólido (4,537 g, 99%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,44 (d, 2H); LC-MS (ESI) m / z 230 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de Referencia 274A Paso 2: A una suspensión de 3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-amina (4,53 g, 19,8 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,146 g, 30 mmol) cloroformiato de fenilo en THF (se añadieron 30 ml (4,071 g, 26 mmol)). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó por adición de agua y se extrajo con DCM. Extractos se se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc/hexanecomo eluyente para dar 3 fenil-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato como sólido (5,12 g, 74%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,36 (m, 7H); LC-MS (ESI) m / z 350 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo de Referencia 274B: Una mezcla de fenilo, 3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (0,14 g, 0,4 mmol), 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)anilina del Ejemplo 113 (0,119 g, 0,4 mmol) y DMAP (0,025 g) en THF (6ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de DCM y se concentró. Al residuo se le añadió Et<sub>2</sub>O para dar 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea como un sólido (0,181 g, 82%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,33 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32-7,40 (m, 6H), 7,55 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,23 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 27540 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

45 **[0509]** 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil) se obtuvo urea siguiente el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea, sustituyendo la 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)anilina con 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)anilina en el Ejemplo de Referencia 115 (0,174 g, rendimiento 77%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 3,99 (s, 6H), 6,34 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,32-7,44 (m, 8H), 7,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,23 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 569 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo de referencia 276Preparación de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea

55 **[0510]** 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea, sustituyendo la 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)anilina con 3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)anilina en el Ejemplo de Referencia 117 (0,196 g, 82% rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,34 (t, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,31-7,41 (m, 6H), 7,56 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,22 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 597 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 27765 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0511]** 1-(3-tert-Butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea, sustituyendo la 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)anilina con 3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)anilina en el Ejemplo de Referencia 231 (0,153 g, 62% rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,33 (t, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,25-7,44 (m, 8H), 7,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,24 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 613 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo de referencia 278

Preparación de 1-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-3-(3-(4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin)fenil)urea

15 **[0512]**

Ejemplo de Referencia 278A Paso 1: A una suspensión enfriada con hielo de NaH al 95% (1,03 g, 43 mmol) en THF anhidro (15 se añadió ml) gota a gota una solución de 2-(3-nitrofenil)acetonitrilo (2,2 g, 13,58 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla se agitó a 0 ° C durante 30 min. Después de este tiempo de yoduro de metilo (6,8 ml, 107 mmol) se añadió gota a gota a 0 ° C. Después se completó la adición la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se toma en EtOAc, se lavó con agua y salmuera y los orgánicos combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 5%) para dar 2-metil-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo (800 mg, 31%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,85 (s, 6H), 4,50 (s ancho, 2H), 7,74-7,79 (m, 1H), 8,04 (d, J = 12 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 12 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 191 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 278A Paso 2: A una suspensión de estaño (II) hidrato de cloruro de bis (3,3 g, 13,1 mmol) en EtOH (25ml) se añadió 2-metil-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo (800 mg, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 ° C durante 1 h. Después de enfriar a ta, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se toma en DCM, se lavó con agua y una solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio hasta pH = 8. Después de combinar, los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 15%) para proporcionar 2-(3-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo (490 mg, 73%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (s, 6H), 3,75 (s ancho, 2H), 6,64 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 7,15 a 7,19 (m, 1H); CLEM(ESI) m / z 161 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 278A Paso 3: A una solución de 2-(3-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo (490 mg, 3,06 mmol) y carbonato de potasio (552 mg, 4 mmol) en THF anhidro (4,2 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,81 ml, 6,4 mmol) como una solución en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo tomado en DCM, se lavó con agua y salmuera y los orgánicos combinados, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 15%) para producir fenilo 3-(2-cianopropan-2-il)fenilcarbamato (828 mg, 96%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,72 (s, 6H), 7,20 a 7,28 (m, 4H), 7,35-7,41 (m, 4H), 7,65 (s, 1H); LC-MS (FSI) m / z 281 (M + H)<sup>+</sup>.

**[001245]** Ejemplo de Referencia 278B: A una solución de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)anilina (47 mg, 0,15 mmol), DMAP preparado como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (3 ml) se añadió (18 mg, 0,15 mmol) y fenilo 3-(2-cianopropan-2-il)fenilcarbamato (89 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. Concentración bajo presión reducida dio un residuo que se purificó por HPLC preparativa (Fenomenex fenilhexilo inversa columna de fase). El sólido obtenido se trituró con éter dietílico anhidro para proporcionar 1-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (14,9 mg, 20%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66 (s, 6H), 3,99 (s, 6H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,57-7,66 (m, 4H), 8,56 (s, 1H), 8,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m / z 484 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 279

Preparación de 1-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-3-(3-(4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin)fenil)urea

**[0513]** A una solución de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)anilina (94 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en la Referencia DMAP Ejemplo 115B, en THF (3 ml) (18 mg, 0,15 mmol) y fenilo 3-(2-cianopropan-2-il)fenilcarbamato (92 mg, 0,33 mmol) descrito en el Ejemplo de Referencia 278A. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La concentración bajo presión reducida dio un residuo que se trituró con éter dietílico anhidro para proporcionar 1-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (64,1 mg, 43%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67 (s, 6H), 3,99 (s, 6H), 7,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,91 (d, J = 6,6 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m / z 500 (M + H)<sup>+</sup>.

65 Ejemplo de referencia 280

Preparación de 1- (3- (2-cianopropan-2-il) fenil) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea

5 **[0514]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 279 una solución de 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) anilina (103 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 117B, en THF (3 DMAP se añadió ml) (18 mg, 0,15 mmol) y fenilo 3- (2-il-2-cianopropan) fenilcarbamato (92 mg, 0,33 mmol) descrito en el Ejemplo 278A para proporcionar 1- (3- (2-cianopropan-2-il) fenil) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iloxi) fenil) urea (86,6 mg, 55%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,98 (s, 4H), 4,34 (s, 3H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,58-7,66 (s, 3H), 8,54 (s, 1H), 8,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m / z 528 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 281Preparación de 1- (3- (2-cianopropan-2-il) fenil) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea

15 **[0515]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 278B, a una solución de 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina (102 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 230A, en THF (3 ml) se agregado DMAP (18 mg, 0,15 mmol) y fenilo 3- (2-cianopropan-2-il) fenilcarbamato (92 mg, 0,33 mmol) descrito en el Ejemplo de Referencia 278A para dar 1- (3- (2-cianopropan-2-il) fenil) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (37,2 mg, 23%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 4,00 (s, 4H), 4,34 (s, 3H), 7,11 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,24-7,43 (m, 7H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,92 (d, J = 9 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m / z 544 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 282Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

30 **[0516]** Ejemplo de Referencia 282A Paso 1: A una solución calentada de clorhidrato de 2,4-dimetilfenilhidrazina (1,38 g, 8 mmol) en EtOH / agua / NaOH 1 M (20 ml / 12 ml / 8 ml) a 50 ° C, 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1,0 g, 8 mmol) fue y la reacción se calentó hasta que termine por LC-MS. La solución se repartió entre EtOAc y agua, y se extrajo dos veces. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. La purificación usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc / hexano (5-20%) dio 3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-amina (700 mg, rendimiento 36%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,09 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 7,11 (m, 3H) ; LC-MS (ESI) m / z 244 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo de Referencia 282A Paso 2: A una solución de 3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-amina (700 mg, 2,9 mmol) en DCM (20 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,32 mmol) y cloroformiato de fenilo (6,48 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se decantó y los sólidos se lavaron con DCM. Los orgánicos combinados se concentraron y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc / hexano (5-20%) dio fenilo 3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (472 mg, rendimiento 45%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,09 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,14 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 9,80 (bs, 1H); CLEM (ESI) m / z 364 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo de Referencia 282B: El compuesto del título se preparó a partir de 3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (89 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato de la Etapa A (120 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (141 mg, 0,25 mmol, 83%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,23 a 7,11 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 283Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil) urea

55 **[0517]** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina descrito en el Ejemplo 230A (94 mg, 0,27 mmol) y fenilo 3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (120 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea (130 mg, 0,21 mmol, 77%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 a 7,16 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 627 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 284

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

5 **[0518]** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,3 mmol) y la carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 282A (120 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (152 mg, 0,26 mmol, 87%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 a 7,16 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 583 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo de referencia 285Preparación de 1- (3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

15 **[0519]** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (115 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (164 mg, 0,30 mmol, 99%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 5H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo de referencia 286Preparación de 2- (3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

25 **[0520]**  
Ejemplo de Referencia 286A Paso 1: El procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 282A Paso 1 se siguió para obtener (1- (trifluorometil) ciclopropil) -1H-pirazol-5-amina, 3--1-p-tolil mediante la sustitución de m-tolilhidrazina para 2,4-clorhidrato de dimetilfenilhidrazina para dar 3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-amina (903 mg, rendimiento 58%). CLEM (ESI) m / z 230 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo de Referencia 286A Paso 2: Fenilo 3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato se obtuvieron usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 282A Paso 2, utilizando 3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-amina a partir del pasop anterior (650 mg, 47% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,30 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 7,10(sa, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,42 (m, 5H), 10,0 (s ancho, 1H); LC-MS (ESI) m / z 350 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo de Referencia 286B: El compuesto del título se preparó a partir de 3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (94 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de la etapa anterior (115 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (145 mg, 0,26 mmol, 85%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1 H), 7,80 (s, 1H), 7,48-7,16 (m, 9H), 6,36 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 569 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo de referencia 287Preparación de 1-(3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea

45 **[0521]** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6-metoxi-7- (2-metoxietoxi) quinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,27 mmol) y fenilo 3-tert-butil-1-m-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (115 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento en Ejemplo 115C para dar el compuesto del título (145 mg, 0,24 mmol, 88%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48-7,21 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 613 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo de referencia 288 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea

55 **[0522]** Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 298A, sustituyendo 3-amino-4-clorofenol con 3-amino-2-metilfenol, y precipitando el compuesto fuera del agua, después de recoger por filtración y secado, 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-metilfenilurea se aisló con un rendimiento del 88%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,79 (s, 3H), 3,96 (s,6H), 6,36 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 312 (M + H)<sup>+</sup>

60 **[0523]** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-metilfenilurea (93 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (105 mg, 0,3 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-metilfenil) urea (134 mg, 0,24 mmol, 79%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47-7,32 (m, 5H), 7,25 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

65 Ejemplo de Referencia 288

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea

5 **[0522]** El siguiente procedimiento para el Ejemplo de Referencia 298<sup>a</sup>, substituyendo 3-amino-4-clorofenol con 3-amino-2-metilfenol, y precipitando el compuesto fuera del agua, después recolectando por filtración y secado, 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenilurea fue aislada en 88 % de ganancia. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) 1.79 (s, H), 3.96 (s, 6H), 6.36 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>

10 **[0523]** El título compuesto fue preparado desde 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenilurea (93 mg, 0.3 mmol) y fenil 3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (105 mg, 0.3 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea (134 mg, 0.24 mmol, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 5H), 7.25 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 567 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de referencia 289

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea

20 **[0524]** El compuesto del título se preparó a partir de fenilo 3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (100 mg, 0,30 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenilurea (94 mg, 0,30 mmol) usando el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea (106 mg, 0,19 mmol, 64%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,39 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,02 (s, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 290

30

Preparación de 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea

35 **[0525]** Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 270B, substituyendo la anilina con 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenilurea, y después de cromatografía en gel de sílice, 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea se aisló con un rendimiento del 22%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (s, 9H), 2,22 (s, 3H), 4,05 (s, 6H), 6,08 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,15 (s, 1H). LC-MS (ESI) m / z 478 (M + H)

Ejemplo de referencia 291

40

Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea

45 **[0526]** 1-(3-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea, la sustitución de fenilo 3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo con 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato en el Ejemplo de Referencia 161, y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenilurea con 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenilurea (0,040 g, 18%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,93 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,56-7,68 (m, 7H), 8,51 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,11 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 565 (M + H)<sup>+</sup>.

50

Ejemplo 292Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-3-il)urea

55

60 **[0527]** El compuesto del título se hizo siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 290B pero substituyendo el carbamato con fenilo 5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-3-ilcarbamato. Después de la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-3-il)urea se aisló con un rendimiento del 21%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,71 (d, 6H), 2,00 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 6,16 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,61 (s, 1H). LC-MS (ESI) m / z 482 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 293Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea

65

**[0528]** Una mezcla de 4-clorofenil 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato (preparado como se describe en el Ejemplo 257A) (170 mg, 0,571 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -4-fluoroanilina (preparado como se describe en el Ejemplo 266A pasos 1 y 2) (150 mg, 0,475 mmol) y N, N-4- (dimetilamino) piridina (10 mg, 0,082 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. Purificación a través de cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 20% acetato de metilo en hexanos a 100% acetato de etilo) proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -4-fluorofenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea (147 mg, 64%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,44 (s ancho, 1H), 9,08 (s ancho, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 1,67 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m / z 486 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 294

#### Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)urea

**[0529]** Una mezcla de fenil 5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (preparado como se describe en el Ejemplo 162A pasos 1 y 2) (169 mg, 0,571 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluoroanilina (preparado como se descrito en el Ejemplo 265A pasos 1 a 3) (150 mg, 0,475 mmol) y N, N-4- (dimetilamino) piridina (10 mg, 0,082 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante 15 h. Fenilo adicional 5- (2-metil-2-il 1,3-difluoro) isoxazol-3-ilcarbamato de Se añadió (75 mg, 0,238 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 19 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 20% acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo) proporcionó 1- (5-(1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -4-fluorofenil) urea (147 mg, 60%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (s ancho, 1H), 8,99 (s ancho, 1 H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31- 7,42 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,63 (d, J = 48 Hz, 4H), 4,01 (s, 6H), 1,32 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 518 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 295

#### Preparación de 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluorofenil) urea

**[0530]** Una mezcla de fenil 3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 153A) (239 mg, 0,71 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluoroanilina (preparado como se describe en el Ejemplo 265 en los pasos 1 a 3) (150 mg, 0,475 mmol) y N, N-4- (dimetilamino) piridina (10 mg, 0,082 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto.

La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 20% acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo) proporcionó 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-il-pirazol-5) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluorofenil) urea (167 mg, 63%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (s ancho, 1H), 8,85 (s ancho, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,07 (M, 1H), 7,39-7,58 (m, 7H), 7,23 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 557 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 296

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluorofenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea

**[0531]** Una mezcla de 4-clorofenil 3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-ilcarbamato (preparado como se describe en el Ejemplo 257A) (213 mg, 0,714 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluoroanilina (preparado como se describe en el Ejemplo 265 en los pasos 1 a 3) (150 mg, 0,475 mmol) y N, N-4- (dimetilamino) piridina (10 mg, 0,082 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto.

La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 20% acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo) proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluorofenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea (147 mg, 64%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,55 (s ancho, 1H), 8,89 (s ancho, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (M, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 1,69 (d, J = 21 Hz, 6H); CLEM (ESI) m / z 486 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 297

#### Preparación de 1- (5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) -3- (3- (6,7 dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluorofenil) urea

**[0532]** Una mezcla de fenil 5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (preparado como se describe en el Ejemplo 162A pasos 1 y 2) (211 mg, 0,714 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluoroanilina (preparado como se descrito en el Ejemplo 265A pasos 1 a 3) (150 mg, 0,475 mmol) y N, N-4- (dimetilamino) piridina (10 mg, 0,082 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 20% acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo) proporcionó 1- (5- (1,3-difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il)

-3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluorofenil) urea (104 mg, 42%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,96 (s ancho, 1H), 8,87(s ancho, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,66 (d, J = 47Hz, 4H), 4,01 (s, 6H), 1,34 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 518 (M + H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo de referencia 298

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-cloro-5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

### [0533]

10 Ejemplo de Referencia 298A: Una solución de 3-amino-4-clorofenol (1,00 g, 7,0 mmol) y carbonato de cesio (3,38 g, 10,4 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 80 C durante 1 hr. Se añadió el cloroquinazolina (1,61 g, 7,2 mmol) y la mezcla se calentó durante una hora adicional. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Los residuos se purificaron usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexano (30-70%), el pico principal recogido y se trituró con DCM para proporcionar 2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ 3,96 (s, 6H), 5,55 (s, 2H), 6,45 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); CLEM(ESI) m / z 332 (M + H)<sup>+</sup>

20 Ejemplo de Referencia 298B: El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (100 mg, 0,3 mmol) y fenilo 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (140 mg, 0,4 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (80 mg, 0,14 mmol, 46%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (s, 1H), 8,82 (S, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,03 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 587 (M + H)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 299

Preparación de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

30 [0534] Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 270B, pero sustituyendo la anilina con 2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina, 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (19% se obtuvo de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (s, 9H), 4,05 (s, 6H), 6,08 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,22 (s, 1H). LC-MS (ESI) m / z 498 (M + H)<sup>+</sup>

## 35 Ejemplo de referencia 300

Preparación de 1- (2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea

40 [0535] El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de de 1- (3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea, pero sustituyendo fenilo 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo con 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato en Ejemplo de referencia 161, y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina con 2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (0,075 g, 32%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,99 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,41 (S, 1H), 7,56-7,63 (m, 7H), 8,09 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,63 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 585 (M + H)<sup>+</sup>

## 45 Ejemplo de referencia 301

Preparación de 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (2-cloro-5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

50 [0536] El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (100 mg, 0,30 mmol) y 2-cloro-5- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (100 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo 115C para dar 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (2-5-cloro (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (34 mg, 0,06 mmol, 20%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 6H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 573 (M)<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo 302

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5- (2-metil-1-morfolinopropan-2-il) isoxazol-3-il) urea

60 [0537] Ejemplo 302A Paso 1: A una solución agitada de fenil 5- (1-hidroxi-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato de (Preparado como se describe en el Ejemplo 131A pasos del 1 al 4) (250 mg, 0,91 mmol) y piridina (0,15 mL, 1,81 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 ° C, se añadió gota a gota, cloruro de 4-nitrofenilsulfonilo (245 mg, 1,08 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 35 ° C y se agitó durante otras 15 h. Concentración bajo presión reducida dio el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(eluyendo con 20% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-metil-2- (3- (fenoxicarbonilamino) isoxazol-5-il) propil 4-nitrobencenosulfonato (250 mg, 60%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36-8,39 (m, 2H), 8.1 a 8.3 (M, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,21 a 7.31 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,38 (s, 6H).

5 Ejemplo 302A Paso 2: Una mezcla agitada de 2-metil-2- (3- (fenoxicarbonilamino) isoxazol-5-il) propil 4-nitrobencenosulfonato de (130 mg, 0,22 mmol), óxido de magnesio (45 mg, 0,87 mmol), 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 60 ° C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. La purificación mediante recristalización a partir de una mezcla 1: 1 de éter dietílico y sehexano, dio 2- (3-aminoisoxazol-5-il) -2-metil-propil 4-nitrobencenosulfonato (66 mg, 69%) como un amarillo pálido sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38-8,40 (m, 2H), 7,99-8,00 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,32 (s, 6H).

10 Ejemplo 302A Paso 3: Seis lotes equivalentes de una mezcla agitada de 2- (3-aminoisoxazol-5-il) -2-metilpropil 4-nitrobencenosulfonato (50 mg, 0,15 mmol), morfolina (0,016 ml, 0,179 mmol), DBU (0,027 ml, 0,179 mmol) y acetonitrilo (0,75 ml) se calentaron en un reactor de microondas a 140 ° C durante 2,5 h. Después de enfriar a rt, las reacciones se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se repartió entre cloroformo y saturada solución de carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el crudo producto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 100% de cloroformo a metanol al 5% en cloroformo) proporcionó 5- (2-metil-1-morfolinopropan-2-il) isoxazol-3-amina (20 mg, 10%) como un sólido.

20 Ejemplo 302A Paso 4: A una mezcla agitada de 5- (2-metil-1-morfolinopropan-2-il) isoxazol-3-amina (20 mg, 0,010 mmol) y carbonato de potasio (25 mg, 0,181 mmol) en THF (6 ml) a 0 ° C, gota a gota se añadió cloroformiato de fenilo (0,010 ml, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante otras 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado, después con salmuera, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio luego se filtró. Los filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto. La purificación mediante recristalización a partir de una mezcla de éter dietílico y hexanos, proporcionó fenilo 5- (1-morfolinopropan-2-il 2-metil) isoxazol-3-ilcarbamato de (22 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Ejemplo 302B: Una solución agitada de fenil 5- (2-metil-1-morfolinopropan-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (22 mg), N, N-diisopropiletilamina (12 mg, 0,093 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo 113A) (15 mg, 0,051 mmol) en THF (0,5 ml) se calentó a 60 ° C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre carbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. La orgánico capa se separó y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto. La purificación mediante preparativa TLC proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5- (2-metil-1-morfolinopropan-2-il) isoxazol-3-il) urea (5 mg, 1% en tres pasos) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,35 (s ancho, 1H), 8,65 (s ancho, 2H), 7,66 (s,1H), 7,57 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,09 (s, 6H), 3,63-3,66 (m, 4H), 2,40 - 2,70 (m, 6H), 1,32 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 549 (M + H) <sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 303

40 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea

#### **[0538]**

45 Ejemplo de Referencia 303A Paso 1: 3-Bromo-4-metil-piridina (1,0 g, 5,81 mmol) en 5 ml de tolueno seco se trató con benzofenona hidrazona (1,25 g, 6,39 mmol), 4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno (335 mg, 0,58 mmol), y terc-butóxido sódico (840 mg, 8,72 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Agregado Pd (II) (OAc) 2 (130 mg, 0,58 mmol) y se agitó a 90 ° C durante 14 horas. Extraído usando EtOAc / H<sub>2</sub>O (3X 200 ml EtOAc, 1X 100 ml H<sub>2</sub>O, 1X 100 ml de salmuera). Secado mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 10-50% de EtOAc / hexano) para proporcionar 3- (2- (difenilmetilen) hidrazinilo) -4-metilpiridina (1,00 g, 3,48 mmol, 60%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,67-7,52 (m, 6H), 7,45-7,36 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 1,91 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 488 (M + H) <sup>+</sup>.

50 Ejemplo de Referencia 303A Paso 2: 3- (2- (difenilmetilen) hidrazinilo) -4-metilpiridina (1,3 g, 4,52 mmol) en 3 ml THF se trató con 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (850 mg, 6,79 mmol) y HCl 6N (3,8 ml, 22,6 mmol). Movido la mezcla a 50 ° C durante 24 horas. Extraído usando EtOAc / (sáb) NaHCO<sub>3</sub> (3X 100 ml (sáb) NaHCO<sub>3</sub>, 1X 100 ml salmuera). Secaron usando MgSO<sub>4</sub> y después se purificó por cromatografía flash (sílice, 5-100% de EtOAc / hexano) para proporcionar 3-tert-butil-1- (4-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (844 mg, 3,67 mmol, 81%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,03 (br s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,20 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 23 (M + H) <sup>+</sup>.

55 Ejemplo de Referencia 303A Paso 3: 3-tert-butil-1- (4-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (844 mg, 3,66 mmol) se trató con cloroformiato de fenilo (1,90 ml, 15,0 mmol) según el procedimiento en el Ejemplo 118A para proporcionar fenilo 3-tert-butil-1- (4-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (1,09 g, 3,11 mmol, 85%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,09 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,43 (s, 1 H), 7,44 (d, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,22 (t, 1H) , 6,98 (br s,2H), 6,35 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 351 (M + H) <sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 303B: 3-terc-butil-1- (4-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (105 mg, 0,30 mmol) se trató con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,30 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 113A) usando el procedimiento en el ejemplo 115C para dar 1- (3-terc-butil-1- (4-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (145 mg, 0,26 mmol, 87%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,58-8,51 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 554 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 304

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea 3- (3- (perfluoroetilo) -1-fenil-1H-pirazol-5-il)

**[0539]**

Ejemplo de Referencia 304A Paso 1: Una suspensión agitada de hidruro de sodio (15,6 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,39 mol) en THF (100 ml) se calentó a 50 ° C. A esto se añadió una mezcla de acetato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoate (25 g, 0,13 mol) y acetonitrilo seco (5,3 g, 0,13 mol), gota a gota, y la suspensión incolora resultante se calentó a 50 ° C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (100 ml). La capa acuosa se separó, se se acidificó a pH 2 con solución acuosa de HCl 2 M y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). El éter de dietilo combinado capas se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron a presión reducida para dar 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxopentanitrilo un aceite naranja (17 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 304A Paso 2: Una mezcla agitada de 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxopentanitrilo (500 mg, 2,66 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (386 mg, 2,66 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 90 ° C durante 4 h. La reacción mezcla se concentró a presión reducida, y el aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 100% de éter de petróleo a 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3- (perfluoroetilo) -1-fenil-1H-pirazol-5-amina (320 mg, 43%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,60 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,96 (s ancho, 2H); LC-MS (ESI) m / z 278 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 304A Paso 3: A una mezcla agitada de 3- (perfluoroetilo) -1-fenil-1H-pirazol-5-amina (300 mg, 1,08 mmol) y carbonato de potasio (223 mg, 1,62 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución de fenilo cloroformiato (169 mg, 1,08 mmol) en THF (2 ml) gota a gota. Después de agitar durante otras 15 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. La purificación mediante columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 100% de éter de petróleo a 5% de acetato de metilo en éter de petróleo) proporcionó fenilo 3- (perfluoroetilo) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (360 mg, 84%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55-7,62 (m, 5H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,91 (m, 1H); LC-MS (ESI) m / z 398 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 304B: Una mezcla agitada de fenilo 3- (perfluoroetilo) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (199 mg, 0,50 mmol), 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo 113A) (100 mg, 0,34 mmol), N, N-dietilisopropilamina (88 mg, 0,68 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 60 ° C durante 15 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre solución y carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (perfluoroetilo) -1-fenil-1H-pirazol-5-il) urea (80 mg, 39%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,55-7,61 (m, 7H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 601 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 305

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea

**[0540]**

Ejemplo de Referencia 305A Paso 1: 3-Bromo-2-metil-piridina (1,0 g, 5,80 mmol) en 15 ml de tolueno seco se trató con hidrazina benzofenona (1,25 g, 6,39 mmol), 4,5-Bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno (170 mg, 0,29 mmol), terc-butóxido sódico (835 mg, 8,70 mmol), y Pd (II) (OAc)<sub>2</sub> (67 mg, 0,30 mmol). Calienta a 120 ° C en el microondas durante cinco minutos. Extraído usando EtOAc / H<sub>2</sub>O (3X 100 ml de EtOAc, 1X 100 ml de H<sub>2</sub>O, 1X 100 ml de salmuera). Se secó utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se purificó por cromatografía flash (sílice, 10-50% EtOAc / hexano) para proporcionar 3- (2- (difenilmetil) hidrazinilo) -2-metilpiridina (1,25 g, 4,35 mmol, 75%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70-7,53 (m, 6H), 7,45-7,34 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 2,07 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 288 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo de Referencia 305A Paso 2: 3- (2- (difenilmetileno) hidrazinilo) -2-metilpiridina (1,25 g, 4,35 mmol) fue se trató con 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (810 mg, 6,50 mmol) y HCl 6N (3,6 ml, 22,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para Example303A Paso 2. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-10% de MeOH / DCM) proporcionó 3-terc-butil-1- (2-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (679 mg, 2,95 mmol, 68%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,00 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 231 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo de Referencia 305A Paso 3: Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 118A, 3-terc-butil-1- (2-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (679 mg, 2,94 mmol) se trató con cloroformiato de fenilo (1,50 ml, 12,0 mmol) para dar fenilo 3-terc-butil-1- (2-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (722 mg, 2,06 mmol, 70%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,24 (br s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,04 (s br, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 351 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de Referencia 305B: Fenil 3-terc-butil-1- (2-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (105 mg, 0,3 mmol) se trató con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,30 mmol) (preparado como se describe en Ejemplo 113A) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para proporcionar 1- (3-terc-butil-1- (2-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (33 mg, 0,06 mmol, 20%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,20 (s, 3H) 1,25 (s, 9H) ; LC-MS (ESI) m / z 554 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 306

25 Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1Hpirazol-5-il) urea

#### **[0541]**

30 Ejemplo de Referencia 306A: A una solución de 1-fenil-3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) -1H-pirazol-5-amina (590 mg, 2,2 mmol) y carbonato de potasio (304 mg, 2,85 mmol) en DCM anhidro (5,2 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,30 ml, 2,4 mmol) como una solución en DCM (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche, después se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Acetato de 35% de hexano / acetato) para dar fenil 1-fenil-3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) -1H-pirazol-5- ilcarbamato (748 mg, 87%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60 (s, 6H), 6,65 (s ancho, 1H), 7,02-7,55 (m, 11H); LC-MS (ESI) m / z 390 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo de Referencia 306B: A una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,3 mmol), preparado DMAP como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (3,3 ml) se añadió (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 1-fenil-3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (104 mg, 0,3 mmol) descrito en el paso anterior. Los mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 25-100%) y se trituró en éter dietílico para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (1-fenil-3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) -1H-pirazol-5-il) urea (103 mg, 62%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,56 (s, 6H), 4,02 (s, 6H), 6,55 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,17 (D, J = 9 Hz, 1H), 7,34-7,57 (m, 9H), 8,55-8,59 (m, 2H), 9,28 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 593 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 307

50 Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(1-fenil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1Hpirazol-5-il) urea

55 **[0542]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 306B, a una solución de 3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina DMAP (94 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 115B, en THF (3 ml) se añadió (23 mg, 0,18 mmol) y fenilo 1-fenil-3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (117 mg, 0,3 mmol) descrito en el Ejemplo 306A para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (1-fenil-3- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) -1H-pirazol-5-il) urea (109 mg, 60%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,57 (s, 6H), 4,04 (s, 6H), 6,55 (s, 1H), 7,25 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H), 7,55-7,60 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,29 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 609 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 308

60 Preparación de 1-(3-(2-cianopropan-2-il)-1-fenil-1H-pyrazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0543]**

65 Ejemplo de Referencia 308A Paso 1: A una solución de 2,2-dimetil-3-oxopentanedinitrilo (500 mg, 3,7 mmol) preparada como se describe en el Ejemplo 125A Paso 1, en EtOH anhidro (33 ml) se añadió hidrocloreuro de fenilhidrazina (763 mg, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante 2 h. El disolvente se eliminó

bajo reducida la presión y el residuo se toma en EtOAc, se lavó con agua y salmuera y los orgánicos combinados, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 1: 1) para proporcionar 2- (5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il) -2-metilpropanonitrilo (451 mg, 54%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,76 (s, 6H), 3,84 (s ancho, 2H), 5,69 (s, 1H), 7,26-7,57 (m, 5H); LC-MS (ESI) m / z 227 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 308A Paso 2:** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 2- (5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il) -2-metilpropanonitrilo (451 mg, 2 mmol) y carbonato de potasio (359 mg, 2,6 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se añadió gota a gota cloroforniato de fenilo (0,28 ml, 2,2 mmol) como una solución en DCM (2 ml) para dar fenilo 3- (2-cianopropan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (527 mg, 76%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,74 (s, 6H), 6,66 (s, 1H), 7,05-7,60 (m, 11H); LC-MS (ESI) m / z 347 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 308B:** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 306B, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (3,3 ml) se añadió DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3- (2-cianopropan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (104 mg, 0,3 mmol) descrito en el paso anterior para dar 1- (3- (2-cianopropan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (77,6 mg, 42%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,72 (s, 6H), 3,99 (s, 6H), 6,57 (s, 1H), 6,94 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,17 a 7,20 (m, 2H), 7,35-7,56 (m, 7H), 8,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,28 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 550 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 309

#### Preparación de 1-(3-(2-cianopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)fenil)urea

**[0544]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306B, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-il) anilina (94 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 115B, en THF (3,3 ml) se añadió DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3- (2-cianopropan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (104 mg, 0,3 mmol) descrito en el Ejemplo 308A para dar 1- (3- (2-cianopropan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-il) fenil) urea (68,87 mg, 40%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,74 (s, 6H), 4,04 (s, 6H), 6,58 (s, 1H), 7,26-7,86 (m, 10H), 8,63-8,69 (m, 2H), 9,28 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 609 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 310

#### Preparación de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

**[0545]** A una solución agitada de 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3-hidroxifenil) urea (preparada como se describe en el Ejemplo 1A) (80 mg, 0,291 mmol) en DMF anhidro desgasificado (2 ml) a ta y bajo una atmósfera de argón, se añadió potasiodo terc-butóxido de potasio (65 mg, 0,581 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h más. Una solución de 2,4-dicloro-6,7-se añadió dimetoxiquinazolina (75 mg, 0,291 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y solución de salmuera (20 ml), y la capa orgánica separada. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración bajo presión reducida dio el producto bruto que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 25% acetato de etilo en hexanosa 100% de acetato de etilo) para proporcionar 1- (5-terc-butilisoxazol-3-il) -3- (3- (2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (46 mg, 32%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,60 (s ancho, 1H), 9,03 (s ancho, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 498 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 311

#### Preparación de 1-(3-(1,1-difluoroetil)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0546]**

**Ejemplo de Referencia 311A Paso 1:** 3-hidrazinopiridina hidrocloreto (435 mg, 3,0 mmol) se trató con 4,4-difluoro-3-oxopentanitrilo (400 mg, 3,0 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 152A Paso 1) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 161A Paso 3 para dar 3- (1,1-difluoroetil) -1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (62 mg, 0,27 mmol, 9%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 5,82 (s, 1H), 1,92 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 225 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 311A Paso 2:** Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 3- (1,1-difluoroetil) -1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (60 mg, 0,27 mmol) se trató con cloroforniato de fenilo (0,13 ml, 1,07 mmol) a permitirse fenilo 3- (1,1-difluoroetil) -1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (27 mg, 0,078 mmol, 30%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,44-7,12 (m, 5H), 4,87 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 345 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 311B:** Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C, fenilo 3- (1,1-difluoroetil) -1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (27 mg, 0,078 mmol) se trató con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (26 mg, 0,086 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 113A) para proporcionar 1- (3- (1,1-difluoroetil) -1-

(piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (27 mg, 0,049 mmol, 63%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,82-8,78 (m, 2H), 8,70 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,00 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 548 (M + H)<sup>+</sup>.

##### 5 Ejemplo de referencia 312

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea

##### 10 **[0547]**

Ejemplo de Referencia 312A Paso 1: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 308A Paso 1, a una solución se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (782 mg, 6,25 mmol) en EtOH anhidro (30 ml) 5-hidrazinilo-2-metilpiridina (1 g, 8,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ° C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / EtOAc 10-50%) para dar 3-tert-butil-1- (6-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (95 mg, 7%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (s, 9H), 2,59 (s, 3H), 3,67 (s ancho, 2H), 5,56 (s, 1H), 7,25 (d, J 9 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 231 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo de Referencia 312A Paso 2: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3-tert-butil-1- (3-il-6-metilpiridin) -1H-pirazol-5-amina (95 mg, 0,41 mmol) y carbonato de potasio (75 mg, 0,54 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) se añadió gota a gota cloroforniato de fenilo (0,16 ml, 1,24 mmol) como una solución en DCM (1 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / EtOAc 7-60%) para dar 3 fenil-tert-butil-1- (6-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (61 mg, 42%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (s, 9H), 2,63 (s, 3H), 6,47 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,21-7,40 (m, 2H) , 7,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m / z 351 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 312B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306B, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (54 mg, 0,18 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (2 ml) se añadió DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3-tert-butil-1- (3-il-6-metilpiridin) -1H-pirazol-5-ilcarbamato de (62 mg, 0,18 mmol), que se describe en el paso anterior, para proporcionar 1- (3-tert-butil-1- (6-metilpiridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (59 mg, 60%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (s, 9H), 2,53 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 6,37 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H) , 7,36-7,43 (m, 3H), 7,54-7,55 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,61 (d, J = 3 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H); CLEM (ESI) m / z 554 (M + H)<sup>+</sup>.

##### 35 Ejemplo de referencia 313

Preparación de 1- (3-tert-butil-1- (2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin- 4-iloxi) fenil) urea

##### 40 **[0548]**

Ejemplo de Referencia 313A Paso 1: A una solución de hidrazina (8 ml) en DME (40 ml) se añadió dihidropiridina (2,00 g, 18 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La solución se enfrió a ta, y los sólidos se retira por filtración. El filtrado se concentró y el sólido resultante se cristalizó a partir de EtOH caliente para proporcionar 4-hidrazinilpiridin-2 (1H) -ona (1,75 g, rendimiento 78%). LC-MS (ESI) m / z 126 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 313A Paso 2: Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 282A Paso 1,4-hidrazinilpiridin-2 (1H) -ona se calentó a 80 ° C durante la noche con 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con DCM, y se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH / DCM (2-10%) para dar 4- (5-amino-3-tert-butil-1H-pirazol-1-il) piridin-2 (1H) -ona (307 mg, rendimiento 33%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,18 (s, 9H), 5,43 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 11,40 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 233 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo de Referencia 313A Paso 3: Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 282A Paso 2, sustituyendo 4- (5-amino-3-tert-butil-1H-pirazol-1-il) piridin-2 (1H) -ona para 3-tert-butil-1- (2,4-dimetilfenil) -1H-pirazol-5-amina y haciendo reaccionar con cloroforniato de fenilo. La purificación usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexano (12-100%) para dar 3 fenil-tert-butil-1- (2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (100 mg, 21% rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,30 (s, 9H), 5,50 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,52 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,45 (d, 1H); LC-MS (ESI) m / z 353 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo de Referencia 313B: El compuesto del título se preparó a partir de 3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (75 mg, 0,25 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (100 mg, 0,28 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3-tert-butil-1- (2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (107 mg, 0,20 mmol, 79%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 556 (M + H)<sup>+</sup>.

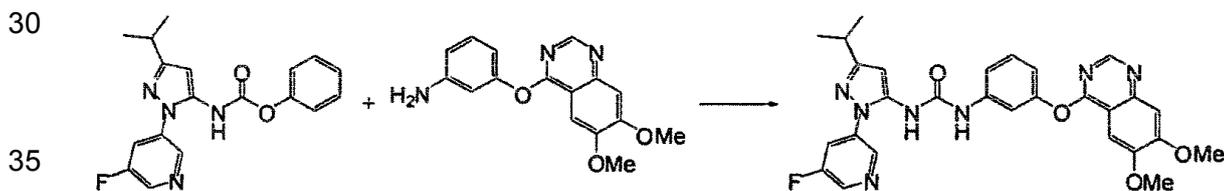
##### 65 Ejemplo de referencia 314

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (1- (5-fluoropiridin-3-il) -3-isopropil-1H-pirazol-5-il) urea5 **[0549]**

**Ejemplo de Referencia 314A Paso 1:** Se hacen reaccionar tolueno seco (35 ml) 5-bromo-5-fluoropiridina (2,29 g, 13 mmol), hidrazida benzofenona (2,80 g, 14,3 mmol), terc-butóxido sódico (1,90 g, 19,8 mmol), acetato de paladio (292 mg, 1,3 mmol) y 4,5-bis (difenilfosfina) -9,9-dimetilxanteno (752 mg, 1,3 mmol) , se calentó a 85 ° C durante la noche. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc / agua y se extrajo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con 12-100% de EtOAc / hexanos para proporcionar 3- (2- (difenilmetil) hidrazinilo) -5-fluoropiridina (3,28 g, rendimiento 86%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 7,34 (m,5H), 7,54 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,94 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 9,38 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 292 (M + H)<sup>+</sup>

**Ejemplo de Referencia 314A Paso 2:** A una solución de 4-metil-3-oxopentanitrilo (333 mg, 3 mmol) y 3- (2- (difenilmetil) hidrazinilo) -5-fluoropiridina (580 mg, 2 mmol) en THF (10 ml) se añadió HCl 6 M (1,8 ml) y la solución se calentó a 50 ° C durante la noche. Después, la solución se enfrió a ta, se concentró y se repartió entre DCM y agua, la capa acuosa se decantó, y los orgánicos se concentró. El residuo se purificó usando gel de sílice de elución de cromatografía con EtOAc / hexano (12-100%), seguido de un enjuague de MeOH / DCM (10%) para eluir 1- (5-fluoropyridin-3-il) -3-isopropil-1H-pirazol-5-amina. LC-MS (ESI) m / z 221 (M + H)<sup>+</sup>

**Ejemplo de Referencia 314A Paso 3:** Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 282A Paso 2, 1- (5-fluoropiridin-3-il) -3-isopropil-1H-pirazol-5-amina se trató con cloroformiato de fenilo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH / DCM (0-10%) de fenilo que proporcionó 1- (5-fluoropiridin-3-il) -3-isopropil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (235 mg, rendimiento del 35%) para los pasos B y C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,25 (s, 6H), 2,93 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,15 (sa, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 8,00 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 341 (M + H)<sup>+</sup>



**Ejemplo de Referencia 314B:** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (75 mg, 0,25 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (102 mg, 0,3 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (1- (5-fluoropiridin-3-il) -3-isopropil-1H-pirazol-5-il) urea (121 mg, 0,22 mmol, 89%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,90 (septeto, 1H), 1,22 (d, 6H); LC-MS (ESI) m / z 544 (M + H)<sup>+</sup>

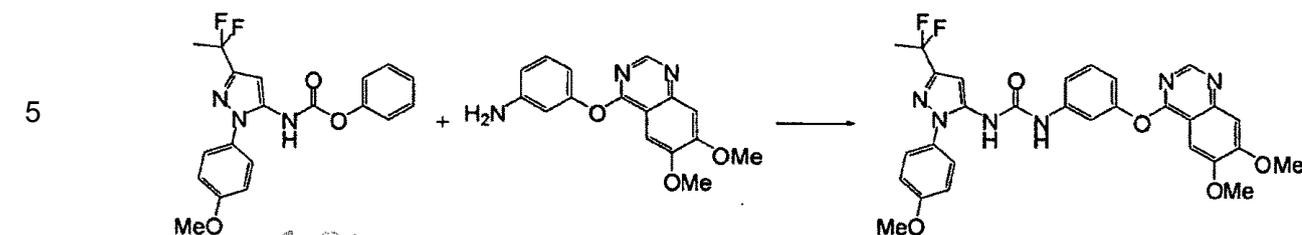
Ejemplo de referencia 315Preparación de 1- (3- (1,1-difluoroetil) -1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

50 **[0550]**

**Ejemplo de Referencia 315A Paso 1:** Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 282A Paso 1, sustituyendo pmetoxifenilhidrazina para el hidrocloreuro de 2,4-dimetilfenilhidrazina y 4,4-difluoro-3-oxopentanitrilo era sustituido por 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo. La concentración y la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos (5-40%) proporcionó 3- (1,1-difluoroetil) -1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-amina en 11% rendimiento. LC-MS (ESI) m / z 254 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 315A Paso 2:** 3- (1,1-difluoroetil) -1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-amina se convirtió en el carbamato de fenilo usando el procedimiento para el Ejemplo 282A Paso 2. La purificación usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexano (5-40%) proporcionó fenilo 3- (1,1-difluoroetil) -1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato con un rendimiento del 64%. LC-MS (ESI) m / z 374 (M-H)<sup>+</sup>

65



15 Ejemplo de Referencia 315B: El compuesto del título se preparó a partir de 3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (45 mg, 0,15 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (75 mg, 0,2 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3- (1,1-difluoroetil) -1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (40 mg, 0,07 mmol, 46%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 577 (M + H) $^+$

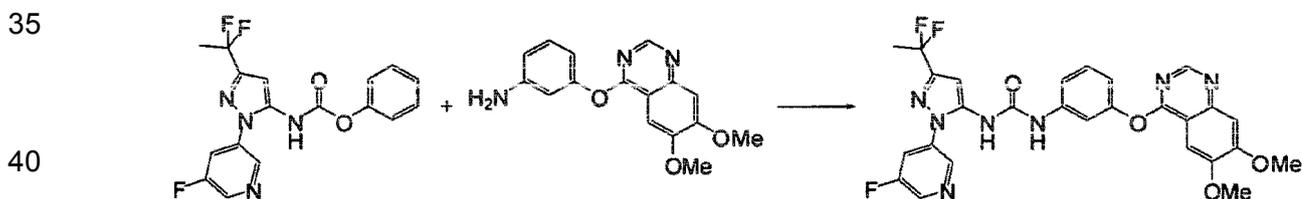
Ejemplo de referencia 316

20 Preparación de 1- (3- (1,1-difluoroetil) -1- (5-fluoropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

**[0551]**

25 Ejemplo de Referencia 316A Paso 1: Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 314A Paso 2, sustituyendo 4,4-difluoro-3-oxopentanitrilo para 4-metil-3-oxopentanitrilo y aumentando la temperatura a 75 ° C, 3- (1,1-difluoroetil) -1- (5-fluoropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina se aisló por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una Gradiente de AcOEt / hexano (5-75%) para dar 52% de rendimiento. LC-MS (ESI) m / z 243 (M + H) $^+$

30 Ejemplo de Referencia 316A Paso 2: El carbamato de fenilo de 3- (1,1-difluoroetil) -1- (5-fluoropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina se preparó usando el procedimiento que se encuentra en el Ejemplo 315A Paso 2. Después de la trituración con DCM, fenilo 3- (1,1-difluoroetilo) -1- (5-fluoropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-icarbamato se aisló con un rendimiento del 73%. LC-MS (ESI) m / z 363(M-H) $^-$



45 Ejemplo de Referencia 316B: El compuesto del título se preparó a partir de 3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (75 mg, 0,25 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (108 mg, 0,3 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3- (1,1-difluoroetil) -1- (5-fluoropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (40 mg, 0,07 mmol, 28%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,01 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 566 (M + H) $^+$

50 Ejemplo de referencia 317

Preparación de 1- (3-terc-butil-1- (6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

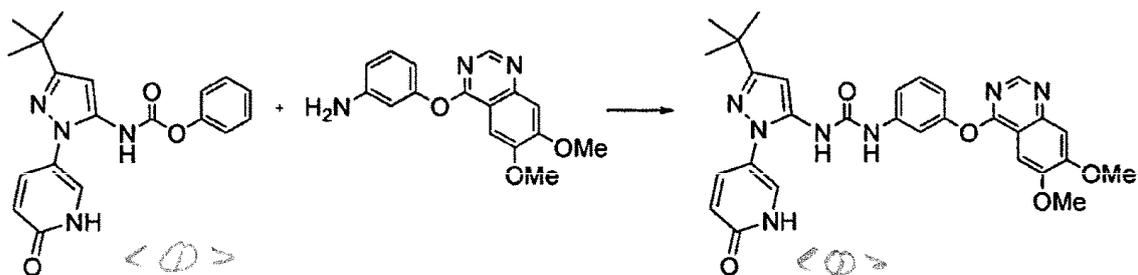
**[0552]**

55 Ejemplo de Referencia 317A Paso 1: 5-Bromo-2 (1H) piridona (2,0 g, 11,5 mmol) en 25 ml de tolueno seco se trató con benzofenona hidrazona (2,50 g, 12,7 mmol), 4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno (200 mg, 0,345 mmol), y terc-butóxido sódico (2,2 g, 23 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Agregado Pd (II) (OAc) 2 (80 mg, 0,345 mmol) y se agitó a 90 ° C durante 16 horas. Extraído usando EtOAc / H<sub>2</sub>O (3X 150 ml EtOAc, 1X 150 ml de salmuera). Se secó mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-12% de MeOH / DCM) para dar 5- (2- (difenilmetilen) hidrazinilo) piridin-2 (1H) -ona (950 mg, 3,28 mmol, 29%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,61-7,25 (m, 12H), 6,31 (d, 1H); LC-MS (ESI) m / z 290 (M + H) $^+$ .

65 Ejemplo de referencia 317A Paso 2: 5- (2- (difenilmetilen) hidrazinilo) piridin-2 (1H) -ona (950 mg, 3,29 mmol) fue se trató con 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (620 mg, 4,93 mmol) y HCl 6N (2,70 ml, 16,4 mmol) de acuerdo con

el procedimiento en el ejemplo 303A Paso 2. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1-8% de MeOH / DCM) proporcionó 5- (5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il) piridin-2 (1H) -ona (46 mg, 0,20 mmol, 6%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (br s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 1,21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 233 (M + H) $^+$ .

**Ejemplo de Referencia 317A Paso 3:** Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 5- (5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il) piridin-2 (1H) -ona (46 mg, 0,19 mmol) se trató con cloroforniato de fenilo (0,10 ml, 0,79 mmol) para proporcionar fenilo 3-terc-butil-1- (6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato de (8 mg, 0,023 mmol, 12%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7,68 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,09 (br s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 353 (M + H).



**Ejemplo de Referencia 317** Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C, fenilo 3-terc-butil-1- (6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato de (8 mg, 0,0227 mmol) se trató con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (8 mg, 0,025 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 113A) para proporcionar 1- (3-terc-butil-1- (6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (7,8 mg, 0,014 mmol, 62%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 8,56 (br s, 2H), 7,53-7,26 (m, 7H), 6,91 (d, 1H), 6,43-6,35 (m, 2H), 4,05 (s, 6H), 1,22 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 556 (M + H) $^+$ .

**Ejemplo de referencia 318**

Preparación de 1- (3- (1,1-difluoroetil) -1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

**[0553]**

**Ejemplo de Referencia 318A Paso 1:** Una mezcla agitada de 4,4-difluoro-3-oxopentanitrilo (preparado como se describe en **Ejemplo 152A Paso 1**) (1 g, 7,52 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (1,08 g, 7,52 mmol) en etanol (30 ml) se calentó a 70 ° C durante 8 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio acuoso (200 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La concentración bajo presión reducida dio un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 5% a 65% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3- (1,1-difluoroetil) -1-fenil-1H-pirazol-5-amina (528 mg, 31%) como un aceite de color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,57 (m, 5H), 5,81 (s, 1H), 3,84 (s ancho, 2H), 2,01 (t, J = 18 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 224 (M + H) $^+$ .

**Ejemplo de Referencia 318A Paso 2:** Una mezcla de 3- (1,1-difluoroetil) -1-fenil-1H-pirazol-5-amina (528 mg, 2,37 mmol), carbonato de potasio (979 mg, 7,10 mmol) y cloroforniato de fenilo (556 mg, 3,55 mmol) en anhidro diclorometano (20 ml) se agitó a ta durante 15 h. Cloroforniato de fenilo adicional (556 mg, 3,55 mmol) y Se añadió carbonato de potasio (979 mg, 7,10 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y acuoso saturado hidrógeno solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, saturado acuoso solución de carbonato de hidrógeno de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La concentración bajo presión reducida dio un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 12% de acetato de etilo en hexanos a 100% de acetato de etilo) para proporcionar fenilo 3- (1,1-difluoroetil) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (400 mg, 49%) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51-7,58 (m, 5H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (s ancho, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,04 (t, J = 18 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 344 (M + H) $^+$ .

**Ejemplo de Referencia 318B:** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306B, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (3,3 ml) se añadió DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3- (1,1-difluoroetil) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (103 mg, 0,3 mmol), se describe en en el paso anterior. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH-15%) y se trituró en éter dietílico para dar 1- (3- (1,1-difluoroetil) -1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (102 mg, 62%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,99 (t, J = 18 Hz, 3H), 3,99 (s, 6H), 6,66 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 7H), 8,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,26 (s, 1 H); LC-MS (ESI) m / z 547 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de referencia 319

Preparación de 1-(3-(1,1-difluoroetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

5 **[0554]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306B, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B, en THF ( ) se añadió 3,3 ml DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3- (1,1-difluoroetil) -1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (103 mg, 0,3 mmol), se describe en el ejemplo de referencia 318A. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH 0-15%) y se trituró en éter dietílico para dar 1- (3- (1,1-difluoroetil) -1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iltio) fenil) urea (127 mg, 75%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,99 (t, J = 18 Hz, 3H), 3,99 (s, 6H), 6,67 (S, 1H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,38-7,59 (m, 7H), 7,77 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,27(S, 1H); LC-MS (ESI) m / z 563 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 320

15 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea

**[0555]**

20 Ejemplo de Referencia 320A Paso 1: A una solución de 4-bromo-2-metilpiridina (0,7 ml, 5,81 mmol) en anhidro tolueno, previamente desgasificado con Ar, se añadieron hidrazona benzofenona (1,25 g, 6,4 mmol), 4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno (336 mg, 0,58 mmol), paladio (II) acetato (130 mg, 0,581 mmol), y sodio de terc-butóxido de potasio (838 mg, 8,72 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a 85 ° C durante la noche, después se filtró a través de celite, se lavó con DCM y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua, se extrajo, y los orgánicos se combinaron y se secaron (MSO<sub>4</sub>). El crudo se purificó por sílice cromatografía de gel (hexano / acetato de etilo 10-100%) para proporcionar 5- (2- (difenilmetileno) hidrazinilo) -2-metilpiridina (1,6 g, 95%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,47 (s, 3H), 6,76 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 5H), 7,53-7,63 (m, 6H), 8,20 (d, J = 6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m / z 288 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo de Referencia 320A Paso 2: A una solución de 5- (2- (difenilmetileno) hidrazinilo) -2-metilpiridina (500 mg, 1,74 mmol), de la etapa anterior, en THF anhidro se añadieron (4 ml) 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (327 mg, 2,61 mmol) y una solución 6 N de cloruro de hidrógeno (0,26 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 50 ° C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH 0-10%) para dar 3-tert-butil-1- (2-metilpiridin-4-il) -1H-pirazol-5-amina (350 mg, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 3,82 (s ancho, 2H), 5,57 (s, 1H), 7,45 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,51 (D, J = 6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m / z 231 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo de Referencia 320A Paso 3: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3-tert-butil-1- (2-metilpiridin-4-il) -1H-pirazol-5-amina (496 mg, 2,2 mmol), de la etapa anterior, y potasio se añadió carbonato (395 mg, 2,9 mmol) en DCM anhidro (8 ml) gota a gota cloroforniato de fenilo (0,83 ml, 6,6 mmol) como una solución en DCM (5 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH 0-10%) para permitirse fenilo 3-tert-butil-1- (2-metilpiridin-4-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (130 mg, 17%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 a 7,28 (m, 5H), 7,29-7,43 (m, 2H) 8,49(D, J = 6 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m / z 351 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo de Referencia 320B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 306B, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin- DMAP 4-iloxi) anilina (88 mg, 0,29 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 113A, en THF ( ) se añadió 2 ml (20 mg, 0,16 mmol) y 3-tert-butil-1- (2-metilpiridin-4-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (130 mg, 0,37 mmol) descrito en el paso anterior. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH 0-10%) para dar 1-(3-tert-butil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (63 mg, 39%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 9H), <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 6,40 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 3H), 8,49 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,66 (S, 1H), 9,27 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 554 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 321

55 Preparación de 1- (-butil-1-etil-1H-pirazol-5-il 3-terc) -3- (3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea

**[0556]**

60 Ejemplo de Referencia 321A Paso 1: Una solución agitada de oxalato de etilhidrazina (1,0 g, 6,66 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,0 g, 7,98 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto obtenido se recristalizó a partir de una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para dar oxalato-butil-1-etil-1H-pirazol-5-amina 3-terc (0,8 g, 47%) como incoloro sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,15 (s, 1H), 3,82 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,2 a 1,19 (m, 12H); LC-MS (ESI) m / z 168 (M + H)<sup>+</sup>.

65 Ejemplo de Referencia 321A Paso 2: A una mezcla agitada de 3-tert-butil-1-etil-1H-pirazol-5-amina oxalato (350 mg, 1,36 mmol), carbonato de potasio (280 mg, 2 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (170 mg, 1,3 mmol) en diclorometano

(3 ml) a ta, se añadió gota a gota, cloroformiato de fenilo (220 mg, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, después se concentró a presión reducida para dar un sólido que se recristalizó a partir de éter dietílico para permitirse fenilo 3-terc-butil-1-etil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (300 mg, 77%) como un sólido incoloro. LC-MS (ESI) m / z 288 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 321B:** Una solución agitada de fenil 3-terc-butil-1-etil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (150 mg, 0,523 mmol), N, N-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B) (100 mg, 0,31 mmol) en THF (1,0 ml) se calentó a 60 ° C durante 15 h. Después de enfriar a ta, la solución de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 40: 1 a 20: 1 diclorometano: metanol) a continuación, HPLC de fase inversa preparativa para dar 1- (3-terc-butil-1-etil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (30 mg, 19%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,12 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35-7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,93 (m, 2H), 1,21 a 1,29 (m, 12H); LC-MS (ESI) m / z 507 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 322

Preparación de 1- (3-terc-butil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea

#### **[0557]**

**Ejemplo de Referencia 322A Paso 1:** Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, 3-hidrazinilpyridine(501 mg, 4,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (437 mg, 4,0 mmol) se hicieron reaccionar para dar 3-terc-butil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (667 mg, 3,09 mmol, 77%), LC-MS (ESI) m / z 217 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 322A Paso 2:** Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 3-terc-butil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (665 mg, 3,08 mmol) y cloroformiato de fenilo (705 mg, 4,5 mmol) se hicieron reaccionar para dar fenilo 3-terc-butil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (984 mg, 2,93 mmol, 95%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,42-7,39 (m, 3H), 7,30 a 7,26 (m, 5H), 6,85 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 1,21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 337 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 322B:** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato en el paso anterior (49 mg, 0,15 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (44 mg, 0,15 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-terc-butil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (15 mg, 0,028 mmol, 19%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,33-7,21 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,32 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 540 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 323

Preparación de 1- (3-terc-butil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea

**[0558]** 1- (3-terc-butil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea fue obtenido siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1- (3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol 5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato fenil) urea, sustituyendo con fenilo 3-terc-butil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato en el Ejemplo de Referencia 322A, y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina en el Ejemplo de Referencia 115 (0,018 g, 8%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (s, 9H), 3,99 (s, 6H), 6,40 (s, 1 H), 7,24 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,24 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 556 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 324

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) urea

#### **[0559]**

**Ejemplo de Referencia 324A Paso 1:** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 308A Paso 1, a una solución de 4-metil-3-oxopentanonitrilo (303 mg, 2,7 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 122A Paso 1, en anhidro EtOH (6 ml) se añadió hidrocloreuro de fenilhidrazina (473 mg, 3,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 ° C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 2-50%) para proporcionar 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (423 mg, 77%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (d, J = 6 Hz, 6H), 3,86 (s ancho, 2H), 5,35 (s, 1H), 7,21-7,49 (m, 5H); LC-MS (ESI) m / z 202 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 324A Paso 2:** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (423 mg, 2,1 mmol) y carbonato de potasio (378 mg, 2,7 mmol) en anhidro DCM (8 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,39 ml, 3,1 mmol) como una solución en DCM (2

ml) a permitirse fenilo 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (229 mg, 54%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (D, J = 6 Hz, 6H), 3,01 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,14-7,36 (m, 2H), 7,38-7,57 (m, 8H); LC-MS (ESI) m / z 322 (M + H) <sup>+</sup>.

5 Ejemplo de Referencia 324B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306B, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (92 mg, 0,31 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (2 ml) se añadió DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (100 mg, 0,31 mmol) descrito en el paso anterior. La suspensión se trituró con éter dietílico anhidro para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) urea (98 mg, 60%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,87 (m, 1H), 3,99 (s, 6H), 6,31 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,52-7,55 (m, 6H), 8,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 525 (M + H) <sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 325

15 Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) urea

[0560] Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-DMAP iltio) anilina (125 mg, 0,4 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B, en THF ( ) se añadió 2 ml(20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (129 mg, 0,4 mmol) descrito en la Referencia Ejemplo 324A. La suspensión se filtró y se trituró con éter dietílico anhidro para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) urea (154 mg, 71%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 2,88 (m, 1H), 3,99 (s, 6H), 6,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25-7,53 (m, 10H), 7,79 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 541 (M + H)

#### Ejemplo de referencia 326

30 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea

[0561] Ejemplo de Referencia 326A Paso 1: A una solución agitada y desgasificada de 3-bromo-5-fluoropiridina (1 g, 5,68 mmol), hidrazona benzofenona (1,23 g, 6,25 mmol) y 4,5-bis (difenilfosfino) -9,9-dimetilxanteno (329 mg, 0,57 acetato de paladio mmol) en tolueno anhidro (15 ml) a ta en una atmósfera de argón, se añadió (128 mg, 0,57 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 85 ° C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, después con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La concentración bajo presión reducida dio un sólido marrón que se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 12% acetato de etilo en hexanos a 100% acetato de etilo) para dar 3- (2- (difenilmetilen) hidrazinilo) -5-fluoropiridina (1,35 g, 82%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,30-7,65 (m, 11H); LC-MS (ESI) m / z 292 (M + H) <sup>+</sup>.

45 Ejemplo de Referencia 326A Paso 2: Una mezcla agitada de 3- (2- (difenilmetilen) hidrazinilo) -5-fluoropiridina (1,35 g, 4,64 mmol), 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (871 mg, 6,96 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenebenzenesulfonic se calentó (4,41 g, 23 mmol) en etanol (18 ml) a 90 ° C durante 15 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado romethane: metanol) a continuación de fase inversa HPLC preparativa para dar 1- (3-terc-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (52 mg, 18%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,26-7,55 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,94 (m, 1H), 1,62-1,81 (M, 7H), 1,24-1,36 (m, 12H); LC-MS (ESI) m / z 561 (M + H) <sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 327

55 Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

[0562] Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306<sup>a</sup>, a una solución de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)anilina (94 mg, 0.3 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B, en THF (3.3 ml) fue añadido DMAP (20 mg, 0.16 mmol) o fenil 3-tert-butil-1-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (159 mg, 0.45 mmol) descrito en el Ejemplo de Referencia 326<sup>a</sup> para afrontar 1-(3-tert-butil-1-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (107 mg, 62%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (s, 9H), 3.99 (m,6H), 6.43 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.9 Hz,1H), 8.61-8.72 (m, 4H), 9.25 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 574 (M + H) <sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 328

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea**[0563]**

- 5 Ejemplo de referencia 328A Paso 1: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 308<sup>a</sup> Paso 1, a una solución de 4,4-dimetil-3-oxopentanenitrilo (1 g, 7.99 mmol) en anhídrido EtOH (55 ml) fue añadido 4-cianofenil hidrazina hidrocloreto (473 mg, 3.3 mmol) y la reacción mezclada fue calentada a 80°C por la noche. El residuo fue purificado por cromatografía con gel silica (DCM/ EtOAc 40%) para afrontar 4-(5-amino-3-tert-butil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (350mg, 18%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.3 (s, 9H), 3.75 (brs, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 241 (M + H)<sup>+</sup>.
- 10 Ejemplo de Referencia 328A Paso 2: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306<sup>a</sup>, a una solución de 4-(5-amino-3-tert-butil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (350 mg, 1.45 mmol) y potasio carbonato (263 mg, 1.9 mmol) en anhídrido DCM (3ml) fue añadido gota a gota fenil cloroformato (0.91 ml, 7.3 mmol) como una solución en DCM (1.5ml). El crudo fue purificado por cromatografía con gel silica (DCM/ EtOAc. 6-50%) para afrontar fenil 3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (320 mg, 61 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (s, 9H), 6.45 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 362 (M + H)<sup>+</sup>.
- 15 Ejemplo de Referencia 328B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)anilina (89 mg, 0.3 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (3.3 ml) fue añadido DMAP (20 mg, 0.16 mmol) y fenil 3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (108mg, 0.3 mmol), descrito en el paso previo, para afrontar 1-(3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (60 mg, 60%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (s, 9H), 3.99 (s, 6H), 6.40 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (s, 1 H), 9.24 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 564 (M + H)<sup>+</sup>.
- 20 Ejemplo de Referencia 329

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

- 30 [0564] Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, para una solución de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)anilina (94 mg, 0.3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B en THF (3.3 ml) fue añadido DMAP (20 mg, 0.16 mmol) y fenil 3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (108 mg, 0.3 mmol) descrito en el Ejemplo de Referencia 328A, para afrontar 1-(3-tert-butil-1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (8 mg, 4%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (s, 9H), 3.99 (m, 6H), 6.41 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 6H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 580 (M + H)<sup>+</sup>.
- 35

Ejemplo de Referencia 330Preparación de 1-(3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

- 40 **[0565]**
- Ejemplo de Referencia 330A Paso 1: Una solución móvil de cyclohexilhidrazina hidrocloreto (1.5 g, 9.96 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanenitrilo (1.5 g, 11.98 mmol) en etanol (5 mL) fue refluida por 15h. Tras enfriarlo a rt, la mezcla de reacción fue concentrada por debajo de la presión reducida y el producto crudo obtenido fue recristalizado desde una mezcla de dietil éter y pretoleo éter para afrontar 3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-amina hidrocloreto (1.0 g, 39%) como sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.24 (brs, 1H), 7.02 (brs, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 1.63-1.98 (m, 7H), 1.10-1.40 (m, 12H); LC-MS (ESI) m/z 222 (M+H)<sup>+</sup>.
- 45 Ejemplo de Referencia 330A Paso 2: A una mezcla movida de 3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-amina hidrocloreto (260 mg, 1 mmol) y potasio carbonato (210 mg, 1.5 mmol) en THF (3 mL) a rt, fue añadida gota a gota una solución de fenil cloroformato (170 mg, 1.1 mmol) en THF (2 mL) y una mezcla de reacción fue movida por más de 15h. N,N-Diisopropiletilamina (129 mg, 1 mmol) fue añadido a la mezcla de reacción y movida continuamente por 4h horas adicionales. La mezcla de reacción fue filtrada, el concentrado filtrado bajo presión reducida y el residuo particionado entre diclorometano y agua. La capa orgánica fue separada y lavada con salmuera, y luego concentrada bajo presión reducida, para dar un sólido que fue recristalizado desde dietil éter, para afrontar fenil 3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (200 mg) crudo, que fue usado sin más purificación. LC-MS (ESI) m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>.
- 50 Ejemplo de Referencia 330B: Una solución mezclada de fenil 3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (200 mg), N,N-Diisopropiletilamina (67 mg, 0.52 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)anilina (preparada como se describe en el Ejemplo 113A) (80 mg, 0.26 mmol) en THF (1.0 mL) fue calentada a 60°C por 15h. Después de enfriar a rt, la solución de reacción fue particionada entre diclorometano y una solución acuosa saturada de sodio carbonato. La fase orgánica fue separada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado via columna de cromatografía de gel de silica (en elución con un gradiente de 40:1 a 20:1 diclorometano: metanol), y luego una fase inversa preparativa HPLC para afrontar 1-(3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (55 mg, 10% sobre dos pasos) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 8H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 545 (M+H)<sup>+</sup>.
- 55
- 60
- 65

Ejemplo de Referencia 331Preparación de 1-(3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

5 **[0566]** Una solución movida de fenil 3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-ilcarbamato preparada como se describe en el Ejemplo de Referencia 330A (200 mg, 0.59 mmol), N,N-diisopropiletilamina (67 mg, 0.52 mmol) and 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)anilina (preparada como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B) (85 mg, 0.27 mmol) en THF (1.0 mL) fue calentado a 60 °C for 15 h. Tras enfriar a rt, la reacción solución fue particionada entre diclorometano y una solución saturada acuosa de sodio carbonato. La fase orgánica fue separada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado vía columna de cromatografía de gel de sílica (en elución con un gradiente de 40:1 a 20:1 diclorometano: metanol), y luego una fase inversa preparativa HPLC para afrontar 1-(3-tert-butil-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (52 mg, 18%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26-7.55 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.94 (m, 1H), 1.62-1.81 (m, 7H), 1.24-1.36 (m, 12H); LC-MS (ESI) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 332Preparación de 1-(3-tert-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

20 **[0567]**  
Ejemplo de Referencia 332A Paso 1: Una solución agitada de clorhidrato de isobutilhidrazine (1 g, 8 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,2 g, 9,6 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto obtenido se recristalizó a partir de una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para proporcionar hidrocloreto de butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-amina 3-terc (0,8 g, 43%) como sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,06 (s ancho, 1H), 6,93 (s ancho, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 0,83 (m, 6H); LC-MS (ESI) m / z 196 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de Referencia 332A Paso 2: Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo de Referencia 330A Paso 2, la reacción de 1-isobutil-1H-pirazol-5-3-terc-butil amina con cloroformiato de fenilo, fenilo proporcionó 3-terc-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de que se utilizó en la etapa posterior.

30 Ejemplo de Referencia 332B: Una solución agitada de fenil 3-terc-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (150 mg, 0,47 mmol), N, N-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo 113A) (92 mg, 0,31 mmol) en THF (1,0 ml) se calentó a 60 ° C durante 15 h. Después enfriar a ta, la solución de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 40: 1 a 20: 1 diclorometano: metanol) a continuación, HPLC de fase inversa preparativa para dar 1-(3-terc-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (60 mg, 38%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,20 (s, 9H), 0,83 (d, J=6, 4Hz, 6H); LC-MS (ESI) m / z 519 (M + H)

Ejemplo de referencia 333Preparación de 1-(3-tert-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

45 **[0568]** Una solución agitada de fenil 3-terc-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-ilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 332A (150 mg, 0,47 mmol), N, N-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (Preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B) (100 mg, 0,31 mmol) en THF (1,0 ml) se calentó a 60 ° C durante 15 h. Después de enfriar a rt, la solución de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 40: 1 a 20: 1 diclorometano: metanol) a continuación, HPLC de fase inversa preparativa para dar 1-(3-terc-butil-1-isobutil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (52 mg, 32%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,24-7,53 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,72 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,20 (s, 9H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m / z 535 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 334Preparación de 1-(3-tert-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea

60 **[0569]**  
Ejemplo de Referencia 334A Paso 1: Una solución agitada de clorhidrato de isopropilhidrazina (500 mg, 4,54 mmol) y Se sometió a reflujo 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (679 mg, 5,44 mmol) en etanol (5 ml) durante 15 h. Después de

enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto obtenido se recristalizó a partir de una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para proporcionar-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-amina 3-terc clorhidrato de (500 mg, 51%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 5,55 (s, 1H), 5,05 (s ancho, 2H), 3,62 (m, 1H), 1,68 (D, J = 6,4 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 182 (M + H) +

5 Ejemplo de Referencia 334A Paso 2: A una mezcla de clorformiato de fenilo (170 mg, 1,1 mmol) y carbonato potásico (210 mg, 1,5 mmol) en DCM (3 ml) a 0 ° C, se añadió gota a gota una solución de 3-terc-butil-1-isopropil-1H-pirazol Clorhidrato de 5-amina (220 mg, 1 mmol) en N, N-diisopropiletilamina (130 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ° C durante 3 h. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó agua, salmuera y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto que se purificó por recristalización a partir de éter dietílico para dar 3 fenil-terc-butil-1-isopropil 1H-pirazol-5-ilcarbamato (300 mg, 100%) como un sólido incoloro. LC-MS (ESI) m / z 302 (M + H) +.

10 Ejemplo de Referencia 334B: Una solución agitada de fenil 3-terc-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (150 mg, 0,50 mmol), N, N-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo 113A) (92 mg, 0,31 mmol) en THF (1,0 ml) se calentó a 60 ° C durante 15 h. Después enfriar a ta, la solución de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 40: 1 a 20: 1 diclorometano: metanol) a continuación, HPLC de fase inversa preparativa para dar 1- (3-terc-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (62 mg, 40%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 505 (M + H) +.

#### Ejemplo de referencia 335

25 Preparación de - (3-terc-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea

30 **[0570]** Una solución agitada de fenil 3-terc-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-ilcarbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 334A (150 mg, 0,50 mmol), N, N-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (Preparado como se describe en el Ejemplo 113A) (100 mg, 0,31 mmol) en THF (1,0 ml) se calentó a 60 ° C durante 15 h. Después enfriar a ta, la solución de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de sodio carbonato. La fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 40: 1 a 20: 1 diclorometano: metanol), entonces reversephase HPLC preparativa para dar 1- (3-terc-butil-1-isopropil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (60 mg, 37%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35-7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,00 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 521 (M + H) +.

#### Ejemplo de referencia 336

40 Preparación de 1- (3-terc-butil-1- (piridin-4-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea

#### **[0571]**

45 Ejemplo de Referencia 336A Paso 1: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, 4-hidrazinopiridina clorhidrato (1,0 g, 6,87 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (860 mg, 6,87 mmol) se hicieron reaccionar para dar 3-terc-butil-1- (piridin-4-il) -1H-pirazol-5-amina (250 mg, 1,16 mmol, 17%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (S br, 2H), 7,69 (s, 2H), 5,55 (br s, 2H), 5,46 (s, 1H), 1,22 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 217 (M + H) +.

50 Ejemplo de Referencia 336A Paso 2: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 3-terc-butil-1- (piridin-4-il) -1H-pirazol-5-amina (250 mg, 1,16 mmol) y clorformiato de fenilo (0,60 ml, 4,65 mmol) se hicieron reaccionar para dar fenilo 3-terc-butil-1- (piridin-4-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (90 mg, 0,27 mmol, 23%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,15 (br s, 1H), 8,72 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,40-7,05 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 337 (M + H) +.

55 Ejemplo de Referencia 336B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (45 mg, 0,13 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (40 mg, 0,13 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3-terc-butil-1- (piridin-4-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (22 mg, 0,041 mmol, 31%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 8,72-8,64 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,29 (S, 9H); LC-MS (ESI) m / z 540 (M + H) +.

#### Ejemplo de referencia 337

65 Preparación de 1- (3-terc-butil-1- (piridin-4-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea

#### **[0572]**

El compuesto del título se preparó a partir del carbarbamate del Ejemplo 336A (45 mg, 0,13 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (42 mg, 0,13 mmol) usando el procedimiento en el ejemplo 115C para dar 1- (3-terc-butil-1- (piridin-4-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (13 mg, 0,023 mmol, 18%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,70-8,61 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 556 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 338

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (1-m-tolil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea

##### [0573]

Ejemplo de Referencia 338A Paso 1: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, m-tolilhidrazina clorhidrato (1,15 g, 7,30 mmol) y 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo (1,0 g, 7,30 mmol) se hicieron reaccionar para dar 1-m-tolil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-amina (380 mg, 1,57 mmol, 22%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 -7,20 (m, 4H), 5,82-5,61 (m, 3H), 2,59 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 242 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 338A Paso 2: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 1-m-tolil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-amina (380 mg, 1,58 mmol) y cloroformiato de fenilo (0,60 ml, 4,74 mmol) se hicieron reaccionar para dar fenilo 1-m-tolil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (330 mg, 0,91 mmol, 58%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,4 (s, 1H), 7,62-6,85 (m, 10H), 2,46 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 362 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 338B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (108 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (90 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (1-m-tolil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea (140 mg, 0,25 mmol, 83%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 -7,36 (m, 8H), 7,21 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 2,41 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 565 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 339

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (1-m-tolil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea

##### [0574]

El compuesto del título se preparó a partir del carbamato del Ejemplo 338A (108 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (1-m-tolil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea (137 mg, 0,24 mmol, 79%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,31 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 a 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52-7,25 (m, 9H), 6,86 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 2,41 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 581 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 340

#### Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

##### [0575]

[001372] Ejemplo de referencia 340A Paso 1: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 161A Paso 3, 2-clorofenilhidrazina clorhidrato (1,43 g, 8,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) se reaccionado para dar 3-terc-butil-1- (2-clorofenil) -1H-pirazol-5-amina (1,30 g, 5,22 mmol, 65%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,60 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,19 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 250 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 340A Paso 2: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 3-terc-butil-1- (2-clorofenil) -1H-pirazol-5-amina (1,30 g, 5,21 mmol) y cloroformiato de fenilo (2,0 ml, 15,63 mmol) se hicieron reaccionar para dar fenilo 3-terc-butil-1- (2-clorofenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,18 (br s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,02 (br s, 2H), 6,31 (s, 1H), 1,23 (s, 9H); CLEM (ESI) m / z 370 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 340B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (111 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (90 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3-terc-butil-1- (2-clorofenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (92 mg, 0,16 mmol, 53%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 5H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 573 (M)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 341

#### Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0576]** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato en el Ejemplo de Referencia 340A (111 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de

Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (120 mg, 0,20 mmol, 68%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,25 (d, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 3,98 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 589 (M + H)<sup>+</sup>.

5

Ejemplo de referencia 342

Preparación de 1- (1-butil--o-tolil-1H-pirazol-5-il 3-terc) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

10 **[0577]**

Ejemplo de Referencia 342A Paso 1: Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 282A Paso 1, sustituyendo 2,4-clorhidrato de dimetilfenilhidrazina para o-tolilhidrazina proporcionó-butil-1-o-tolil-1H-pirazol-5-amina 3-terc (973 mg, rendimiento 53%). LC-MS (ESI) m / z 230 (M + H)<sup>+</sup>

15 Ejemplo de Referencia 342A Paso 2: Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo de Referencia 282A Paso 2, utilizando 3-terc-butil-1-o-tolil-1H-pirazol-5-amina de la etapa A de fenilo que proporcionó 3-terc-butil-1-o-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (730 mg, Rendimiento del 49%). LC-MS (ESI) m / z 350 (M + H)<sup>+</sup>20 Ejemplo de referencia 342b: El compuesto del título se preparó a partir de 3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (89 mg, 0,3 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (115 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (1-o-tolil-il-1H-pirazol-5-3-terc-butil) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (111 mg, 0,20 mmol, 67%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 6H), 7,12 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 553 (M + H)<sup>+</sup>.25 Ejemplo de referencia 343

Preparación de 1- (1-butil--o-tolil-1H-pirazol-5-il 3-terc) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

30 **[0578]** El compuesto del título se preparó a partir de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,3 mmol) y la carbamato de Referencia Ejemplo 343A (115 mg, 0,33 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-terc-butil-1-o-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea (118 mg, 0,21 mmol, 77%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 8H), 7,23 (D, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 569 (M + H)<sup>+</sup>.35 Ejemplo de referencia 344

Preparación de 1- ((piridin-2-il) -1H-pirazol-5-il-butil-1- 3-terc) -3- (3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea

40 **[0579]**

Ejemplo de Referencia 344A Paso 1: se obtuvo 3-terc-butil-1- (piridin-2-il) -1H-pirazol-5-amina siguiendo el procedimiento se describe en el Ejemplo de Referencia 274A Paso 1 para la síntesis de 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-amina, sustituyendo el clorhidrato de p-tolilhidrazina con dihidrocloruro de 2-hidrazinilpyridine (1,874g, 85% de rendimiento). LC-MS(ESI) m / z 217 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo de Referencia 344A Paso 2: Fenil 3-terc-butil-1- (piridin-2-il) se obtuvo -1H-pirazol-5-ilcarbamato siguiente el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274A Paso 2 para la síntesis de fenil 3-terc-butil-1-p-tolil-1Hpyrazol-5-ilcarbamato, sustituyendo 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-amina con 3-terc-butil-1- (piridin-2-il) -1Hpyrazol-G, 99% 5-amina). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (s, 9H), 6,62 (s, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,83T, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 11,84 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 337 (M + H)<sup>+</sup>.50 Ejemplo de Referencia 344B: 1- (3-terc-butil-1- (piridin-2-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1- (3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea, sustituyendo 3- fenilo terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato con fenilo 3-terc-butil-1- (piridin-2-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato de (0,127 g, 59%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (s, 9H), 3,99 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,27 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 540 (M + H)<sup>+</sup>.

55

Ejemplo de referencia 345

Preparación de 1- (3-terc-butil- (piridin-2-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

60 **[0580]** 1- (3-terc-butil-1- (piridin-2-il) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea fue obtenido siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1- (3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol 5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato fenil) urea, la sustitución de fenilo con fenilo 3-terc-butil-1- (piridin-2-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato en el Ejemplo de Referencia 344A, y 3- (6,7-dimethoxquinazolin-4-iloxi) anilina con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina en el Ejemplo de Referencia 115 (0,017 g, 7,7%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (s, 9H), 4,00 (s, 6H), 6,60 (s, 1H), 7,27-7,36

65

(m, 4H), 7,46 (t, 1H), 7,63 (D, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,02 (dt, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 556 (M + H) <sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 346

5 Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(p-tolil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il) urea

**[0581]**

10 Ejemplo de Referencia 346a Paso 1: A una solución de 3-oxo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)propanonitrilo (500 mg, 2,8 mmol) (del Ejemplo de Referencia se añadió 137A Paso 2) en EtOH (10 ml) de agua (7,2 ml) y NaOH 1 M (2,8 ml) seguido de hidrócloruro de p-tolilhidrazina (444 mg, 2,8 mmol) y la solución se calentó a 80 ° C durante la noche. Los solución se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con 2 porciones de EtOAc. Los extractos combinados se se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El sólido bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 5-25% de EtOAc / hexano para dar 1-p-tolil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-amina (452 mg, rendimiento 57%). LC-MS (ESI) m / z 282 (M + H) +

15 Ejemplo de Referencia 346a Paso 2: A una solución de 1-p-tolil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-amina (574 mg, 2,0 mmol) en DCM (20 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (423 mg, 3,06 mmol) y cloroformiato de fenilo (386 mL, 3,06 mmol). La solución se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con DCM, el filtrado se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con un / Hexano gradiente de EtOAc(5-20%) para dar 1 fenil-p-tolil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (1,04 g, cuantitativo rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub> DMSO) δ 1,33 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,37 (M, 6H), 10,13 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 402 (M + H) +

20 Ejemplo de Referencia 346B: El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (89 mg, 0,3 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (120 mg, 0,3 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-p-tolil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il) urea (170 mg, 0,28 mmol, 94%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,56 (S br, 2H), 7,54-7,32 (m, 6H), 7,17 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,40 -1,25 (m, 4H); LC-MS (ESI) m / z 605 (M + H) <sup>+</sup>.

30 Ejemplo de referencia 347

Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(1-p-tolil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il) urea

35 **[0582]** El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,3 mmol) y la carbamato de Ejemplo de Referencia 346a (120 mg, 0,3 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(1-p-tolil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pirazol-5-il)urea (152 mg, 0,25 mmol, 82%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,28 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51-7,32 (m, 8H), 7,25 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,38-1,27 (m, 4H); LC-MS (ESI) m / z 621 (M + H) <sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 348

45 Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)urea

**[0583]**

50 Ejemplo de Referencia 348A Paso 1: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 308A Paso 1, a una solución de 4-metil-3-oxopentanitrilo (514 mg, 4,5 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 122A Paso 1, en anhídrido se añadió EtOH (15 ml) (4-metoxifenil) hidrazina (524 mg, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ° C durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / EtOAc 1: 1) para dar 3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (333 mg, 48%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (D, J = 7 Hz, 6H), 2,92 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,46 (s, 1H), 6,96 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m / z 232 (M + H) <sup>+</sup>.

55 Ejemplo de Referencia 348A Paso 2: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (333 mg, 1,45 mmol) y carbonato de potasio (261 mg, 1,89 mmol) en DCM anhídrido (5,3 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,55 ml, 4,34 mmol) como una solución en DCM (3,5 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH 0-10%) para dar 3 fenil-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (500 mg, 98%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,99 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,41 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,11 hasta 7,14 (m, 2H), 7,23 a 7,26 (m, 2H), 7,35-7,42 (M, 4H); LC-MS (ESI) m / z 352 (M + H) <sup>+</sup>.

65 Ejemplo de Referencia 348B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (3,3 ml) se añadió DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato

(105 mg, 0,3 mmol), que se describe en el paso anterior, para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropil-1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-il) urea (65 mg, 39%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,20 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 6,27 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,55 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 555 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 349

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-isopropil-1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-il) urea

**[0584]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-DMAP iltio) anilina (94 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B, en THF (3,3 ml) se añadió (23 mg, 0,18 mmol) y fenilo 3-isopropil-1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (105 mg, 0,3 mmol), describen en el Ejemplo de Referencia 348A, para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-isopropil-1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-il) urea (101 mg, 59%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,21 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,86 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,99 (s, 6H), 6,28 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 571 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 350

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) urea

#### **[0585]**

Ejemplo de Referencia 350A Paso 1: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 308A Paso 1, a una solución de 4-metil-3-oxopentanitrilo (303 mg, 2,7 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 122A Paso 1, en anhídrido EtOH (13 ml) se añadió hidrocloreuro de 3-hidrazinilpiridina (450 mg, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ° C durante la noche para dar 3-isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (179 mg, 28%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,93 (s ancho, 2H), 5,50 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 203 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de Referencia 350A Paso 2: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3- isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (179 mg, 0,89 mmol) y carbonato de potasio (159 mg, 1,2 mmol) en DCM anhídrido (3 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,33 ml, 2,6 mmol) como una solución en DCM (0,2 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH 0-10%) para dar 3 fenil-isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (217 mg, 76%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (s, 6H), 2,99 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,08-7,32 (m, 6H), 7,99 (d, J = 7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7 Hz, 1H); LC-MS (ESI) m / z 323 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de Referencia 350B: Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306B, a una solución de 3- (6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (91 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 113A, en THF (2 ml) se ha agregado DMAP (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3-isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (110 mg, 0,34 mmol), se describe en el paso anterior. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH 2-10%) para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) urea (91 mg, 58%) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,22 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,89 (m, 1H), 3,99 (s, 6H), 6,35 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 3H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 526 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 351

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) urea

**[0586]** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 306A, a una solución de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-DMAP iltio) anilina (92 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B, en THF ( ) se añadió 2 ml (20 mg, 0,16 mmol) y fenilo 3-isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (106 mg, 0,33 mmol), se describe en el ejemplo de referencia 350A. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / MeOH 2-10%) para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3-isopropil-1- (piridin-3-il) -1H-pirazol-5-il) urea (47 mg, 28 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,23 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,90 (m, 1H), 3,99 (s, 6H), 6,36 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 4,8, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (D, J = 4,8 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 542 (M + H) $^+$ .

#### Ejemplo de referencia 352

#### Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-etil-1-fenil- 1H-pirazol-5-il) urea

**[0587]**

Ejemplo de Referencia 352A Paso 1: Una suspensión agitada de hidruro de sodio (12 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,30 mol, que se lavó con éter de petróleo dos veces en THF seco) en THF (100 ml) se calentó a 75 ° C. Para esto se añadió una mezcla de propionato de etilo (20,42 g, 0,20 mol) y acetonitrilo seco (12,32 g, 0,30 mol), gota a gota, y la suspensión incolora resultante se calentó a 70 ° C durante 24 h. Después de enfriar a ta la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 2 M y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las capas de éter de dietilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron en condiciones de reducida presión para proporcionar 3-oxopentanonitrilo como aceite amarillo (20 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 352A Paso 2: Una mezcla agitada de 3-oxopentanonitrilo (19,42 g, 0,20 mol) y fenilhidrazina Se calentó (23,62 g, 0,20 mol) en etanol (200 ml) a 90 ° C durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida, y se secó bajo vacío para dar el aceite amarillo claro que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyendo con una mezcla de 20% acetato de etilo en éter de petróleo). El sólido obtenido se recrystalizó en una mezcla de 10% de éter de petróleo en acetato de etilo, para proporcionar 3-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (14 g, 37% en dos etapas) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7,57-7,59 (m, 2H), 7,43-7,46 (M, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,45 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 188 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 352A Paso 3: A una mezcla agitada de 3-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,00 g, 5,34 mmol) y carbonato de potasio (1,48 g, 10,68 mmol) en THF (50 ml) a -5 ° C, se añadió cloroforniato de fenilo (1,00 g, 6,41 mmol) gota a gota. Después de agitar durante otros 30 min a -5 ° C, la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 15 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y se secaron bajo vacío para dar un aceite. La recrystalización en éter de petróleo dio fenilo 3-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (1,00 g, 61%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10,07 (s ancho, 1H), 6,74-7,59 (m, 10H), 6,30 (s, 1H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 308 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 352B: Una mezcla agitada de 3 fenil-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (0,15 g, 0,50 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo 113A) (0,15 g, 0,50 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 70 ° C durante 15 h. Después de enfriar a rt, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo(50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía en capa fina de gel de sílice preparativa(Eluyendo con una mezcla de 8% de metanol en diclorometano que contiene 0,5% de amoníaco) seguido de recrystalización a partir de dietil éter proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) urea(80 mg, 32%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9,21 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,52-7,55(M, 6H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 1,19 (M, 3H); LC-MS (ESI) m / z 511 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 353

Preparación de 1- (3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

**[0588]**

Ejemplo de Referencia 353a Paso 1: Una suspensión agitada de hidruro de sodio (5,47 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 137 mmol) en THF (200 ml) se calentó a 75 ° C. A esto se añadió una mezcla de acetato de ciclopropanocarboxilato (10 g, 88 mmol) y acetonitrilo (5,62 g, 137 mmol), gota a gota en el transcurso de 30 min. La suspensión resultante se calentó a 70 ° C durante otras 15 h. Después de enfriar a rt, la mezcla de reacción se vertió en agua y la solución se extrajo con éter etílico. La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 2M, y se extrajo con éter etílico. Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite de color amarillo (10 g). El aceite amarillo se disolvió en una mezcla de etanol (200 ml) y se fenilhidrazina (10,46 g, 97 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 28 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter etílico para dar 3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (8,32 g, 47%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,56-7,57 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,80-0,85 (m, 2H), 0,60-0,63 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 353a Paso 2: A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,00 g, 5,03 cloroforniato de fenilo mmol) y trietilamina (0,66 g, 6,53 mmol) a ta, se añadió (0,94 g, 6,01 mmol). La reacción mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre una mezcla de diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró a presión reducida para dar aceite de color amarillo. La trituración con ciclohexano proporcionó fenilo 3-ciclopropil 1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (1,01 g, 63%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 6,71-7,55 (m, 10H), 6,18 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 353B: Una mezcla agitada de 3-fenil-ciclopropilo 1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (125 mg,

0,39 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo 113A) (100 mg, 0,34 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 70 ° C durante 18 h. Después de enfriar a rt, se añadió agua (20 ml). La resultante la suspensión se filtró y el sólido recogido se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa de gel de sílice (eluyendo con una mezcla de 10: 10: 1 acetato de etilo: diclorometano: metanol) para dar un sólido que se trituró con dietil éter (50 ml) para proporcionar 1- (3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (58 mg, 33%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 6H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 0,86-0,88 (m, 2H), 0,65-0,67 (m, 2H); LC-MS (ESI) m / z 523 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo de referencia 354

Preparación de 1- (3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

15 **[0589]** Una mezcla agitada de 3-fenil-ciclopropilo 1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato como se describe en el Ejemplo de Referencia 353a (250 mg, 0,78 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (preparada como se describe en la Referencia Ejemplo 115B) (200 mg, 0,64 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 40 ° C durante 48 h. Después de enfriar a rt, agua (20 ml) fue añadido. La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se purificó mediante gel de sílice preparativa de capa finacromatografía (eluyendo con una mezcla de 10: 10: 1 acetato de etilo: diclorometano: metanol) para dar un sólido que se trituró con éter dietílico (50 ml) para proporcionar 1- (3-ciclopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (162 mg, 47%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,22-7,51 (m, 10H), 6,15 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,86 (m, 1H), 0,85 a 0,91 (m, 2H), 0,65-0,68 (m, 2H); LC-MS (ESI) m / z 539 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo de referencia 355

Preparación de 1- (3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

#### 30 **[0590]**

Ejemplo de Referencia 355A Paso 1: Una suspensión agitada de hidruro de sodio (12 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,30 mol, que se lavó con éter de petróleo dos veces en THF seco) se calentó a 75 ° C. A esto se añadió una mezcla de ciclobutanocarboxilato de etilo (25,64 g, 0,20 mol) y acetonitrilo seco (12,32 g, 0,30 mol), gota a gota, y la suspensión incolora resultante se calentó a 70 ° C durante 24 h. Después de enfriar a ta la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 2 M y se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las capas de éter de dietilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron en condiciones de reducida presión para proporcionar 3-ciclobutil-3-oxopropanenitrile como aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

35 Ejemplo de Referencia 355A Paso 2: Una mezcla agitada de 3-ciclobutil-3-oxopropanenitrile (24,6 g, 0,20 mol) y fenilhidrazina se calentó (23,62 g, 0,20 mol) en etanol (200 ml) a 90 ° C durante 15 h. La mezcla de reacción se se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida para dar un sólido que se trituró con una mezcla de 10% éter de petróleo en acetato de etilo, seguido por trituración con éter de dimetilo para dar 3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (18,20 g, 43% en dos etapas) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,55-7,57 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,05-2,50 (m, 4H), 1,82-1,96 (m, 2H).

45 Ejemplo de Referencia 355A Paso 3: A una mezcla agitada de 3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,00 g, 4,69 mmol) y carbonato de potasio (1,48 g, 10,68 mmol) en THF (50 ml) a -5 ° C, se añadió cloroformiato de fenilo (0,88 g, 5,62 mmol) gota a gota. Después de agitar durante otros 30 min a -5 ° C, la mezcla de reacción se calentó a ta y se se agitó durante otras 15 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. El combinado capas de diclorometano se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y se secaron bajo vacío para dar un aceite. La recristalización en éter de petróleo dio fenil 3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (1,30 g, 83%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,53-7,53 (m, 12H), 3,57 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 4H), 1,64-2,07 (m, 2H); LC-MS (ESI) m / z 334 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo de Referencia 355B: 1- (3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea se preparó a partir de fenilo, 3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo 113A) de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo de Referencia 352B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 6H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,08- 2,26 (m, 4H), 1,84-1,99 (m, 2H); LC-MS (ESI) m / z 537 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo de referencia 356

Preparación de 1- (3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

65 **[0591]** 1- (1-fenil-1H-il-pirazol-5 3-ciclobutil) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea se preparó entre fenilo 3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (preparada como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B) de acuerdo con el procedimiento dado en el Ejemplo de

Referencia 352B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22-7,53 (m, 10H), 6,38 (m, 1H), 3,99 (s, 6H), 3,44 (m, 1H), 2,14-2,50 (m, 4H), 1,23-1,99 (m, 2H); LC-MS (ESI) m / z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo de referencia 357

Preparación de 1- (1-bencil-3-terc-butil-1H-il-pirazol-5) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

**[0592]**

10 Ejemplo de Referencia 357A paso 1: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, bencilhidrazina (977 mg, 8,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) para dar 1-bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-amina (666 mg, 2,90 mmol, 36%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32-7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 5,17 (s, 1H), 5,05 (d, 4H), 1,15 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 230 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de Referencia 357A paso 2: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 1-bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-amina (666 mg, 2,64 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,0 ml, 8,0 mmol) para dar fenil 1-bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (565 mg, 1,62 mmol, 61%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,20 (br s, 1H), 7,43 - 7,10 (m, 10H), 6,14 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 1,22 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 350 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo de Referencia 357B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (105 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (90 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (1-bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iloxi-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea (50 mg, 0,090 mmol, 30%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,59 (br s, 2H), 7,58-6,93 (m, 11H), 6,16 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 1,21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de referencia 358

Preparación de 1- (1-bencil-3-terc-butil-1H-il-pirazol-5) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea

30 [0593] El compuesto del título se preparó a partir del carbamato en el Ejemplo de Referencia 357A (105 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (95 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (1-bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) fenil) urea (26 mg, 0,046 mmol, 15%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,41-7,24 (m, 8H), 7,06 (br s, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,19 (br s, 2H), 3,98 (s, 6H), 1,21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 569 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo de referencia 359

Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0594]**

40 Ejemplo de Referencia 359A Paso 1: El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluorofenilhidrazina clorhidrato de (1,30 g, 8,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo 161A Paso 3 para dar 3-terc-butil-1- (3-fluorofenil) -1H-pirazol-5-amina (1,24 g, 5,32 mmol, 67%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,49-7,41 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,35 (br s, 2H), 1,21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 234 (M + H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo de Referencia 359A Paso 2: El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-butil-1- (3-fluorofenil) -1H-pirazol-5-amina (1,24 mg, 5,32 mmol) y cloroformiato de fenilo (2,0 ml, 16,0 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 118A para dar fenilo 3-terc-butil-1- (3-fluorofenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (926 mg, 2,62 mmol, 49%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,79-7,23 (m, 8H), 6,38 (s, 1H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 354 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo de Referencia 359B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (105 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (90 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3-terc-butil-1- (3-fluorofenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (39 mg, 0,070 mmol, 23%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,58 - 7,54 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,25 a 7,20 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 557 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo de referencia 360

Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

65 [0595] El compuesto del título se preparó a partir del carbamato en el Ejemplo de Referencia 359A (105 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (95 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-terc-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

(45 mg, 0,079 mmol, 26%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,26 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57-7,23 (m, 9H), 6,38 (s, 1H), 4,01 (s, 6H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 573 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de referencia 361

5 Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0596]**

10 Ejemplo de Referencia 361A Paso 1: El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (1,39 g, 8,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3 para dar 3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (1,24 g, 4,08 mmol, 63%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,42 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 1,20 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 246 (M + H) $^+$ .

15 Ejemplo de Referencia 361A Paso 2: El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (1,24 g, 5,06 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,90 ml, 15,0 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 118A para dar fenilo 3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (1,24 g, 3,40 mmol, 67%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,96 (br s, 1H), 7,44-7,06 (m, 9H), 6,31 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 366 (M + H) $^+$ .

20 Ejemplo de Referencia 361B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (109 mg, 0,30 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1-(3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (51 mg, 0,090 mmol, 30%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,58-7,40 (m, 6H), 7,18-6,91 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 569 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de referencia 362

30 Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

[0597] El compuesto del título se preparó a partir del carbamato en el Ejemplo de Referencia 361A (110 mg, 0,30 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (41 mg, 0,070 mmol, 23%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 6H), 7,24 (d, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 1,24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 585 (M + H) $^+$ .

Ejemplo de referencia 363

40 Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0598]**

45 Ejemplo de Referencia 363A Paso 1: El compuesto del título se preparó a partir de hidrocloreto de 3-clorofenilhidrazina (1,43 g, 8,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161 A Paso 3 para dar 3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (1,42 g, 5,70 mmol, 71%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 1,09 (s, 9H); CLEM (ESI) m / z 250 (M + H) $^+$ .

50 Ejemplo de Referencia 363A Paso 2: El compuesto del título se preparó a partir de 3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (1,42 g, 5,69 mmol) y cloroformiato de fenilo (2,2 ml, 17,1 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 118A para dar fenilo 3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (394 mg, 1,07 mmol, 19%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,17 (br s, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,09 (br s, 2H), 6,40 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 370 (M + H) $^+$ .

55 Ejemplo de Referencia 363B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (111 mg, 0,30 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1-(3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (65 mg, 0,11 mmol, 38%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,63-7,35 (m, 8H), 7,22 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 573 (M) $^+$ .

60 Ejemplo de referencia 364

Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0599]**

65 El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de Referencia Ejemplo 363A (111 mg, 0,30 mmol) y 3-(4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C

dar 1-(3-tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (101 mg, 0,17 mmol, 57%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63-7,26 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 589 (M)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo de referencia 365

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxilfenil)urea

**[0600]**

10 Ejemplo de Referencia 365A Paso 1: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, 4-clorofenilhidrazina clorhidrato (1,43 g, 8,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) se hicieron reaccionar para dar 3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (653 mg, 2,62 mmol, 33%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 1,09 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 250 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de Referencia 365A Paso 2: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (653 mg, 2,62 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,0 ml, 7,85 mmol) se hicieron reaccionar para dar fenilo 3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato (575 mg, 1,56 mmol, 59%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 4H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,06 (br s, 2H), 6,38 (s, 1H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 370 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo de Referencia 365B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamate de la etapa anterior (111 mg, 0,30 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1-(3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (82 mg, 0,14 mmol, 48%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (s, 1H), 8,55-8,49 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 6H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 573 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 366

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

30 **[0601]** El compuesto del título se preparó a partir del carbamate en el Ejemplo de Referencia 365A (111 mg, 0,30 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (65 mg, 0,11 mmol, 37%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (br s, 4H), 7,48 - 7,22 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 589 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 367

Preparación de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea

40 **[0602]**  
**Ejemplo 367A:** A una suspensión agitada de fenil 5-terc-butilisoxazol-3-ilcarbamato (preparada como se describe en Ejemplo 270A) (260 mg, 1 mmol) y 3-amino-4-fluorofenol (127 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a TA, se Agregado DBU (0,3 ml, 2 mmol). La mezcla se calentó a 50 ° C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-5-hidroxifenil)urea (200 mg, 68%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,68 (m, 2H), 8,41 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 294 (M + H)<sup>+</sup>.

50 **Ejemplo 367B:** A una solución agitada de 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(5-hidroxi-fenil-2-fluoro)urea (200 mg, 0,68 mmol) y 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (153 mg, 0,68 mmol) en DMF (4 ml) a ta, se añadió carbonato (188 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 ° C durante 15 h. La mezcla se vertió en agua, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el producto bruto de color marrón. La purificación a través de HPLC de fase inversa preparativa proporcionó 1-(5-terc-butilisoxazol-3-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea (25 mg, 8%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (s ancho, 1H), 8,85 (s ancho, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 482 (M + H)<sup>+</sup>.

60 Ejemplo de referencia 368

Preparación de 1-(1H-pirazol-5-il 3-terc-butil-1-fenil)-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea

**[0603]**

65 Ejemplo de Referencia 368A: A una suspensión agitada de fenilo 3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (preparada como se describe en el Ejemplo de referencia 153A) (335 mg, 1 mmol) y 3-amino-4-fluorofenol (127 mg, 1

mmol) en acetonitrilo (15 ml) a ta, se añadió DBU (0,3 ml, 2 mmol). La mezcla se calentó a 50 ° C durante 1 h. La reacción mezcla se enfrió a ta, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice cromatografía para dar 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (2-fluoro-5-hidroxifenil) urea (217 mg, 59%) como un sólido. LC-MS (ESI) m / z 369 (M + H) <sup>+</sup>.

5 Ejemplo de Referencia 368B: A una solución agitada de 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (2-fluoro-5-hidroxifenil) urea (217 mg, 0,59 mmol) y 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (132 mg, 0,59 mmol) en DMF (4 ml) a carbonato de potasio rt, se añadió (163 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 ° C durante 15 h. Los  
 10 mezcla se vertió en agua, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar marrón el producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionó 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -  
 3- (5- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -2-fluorofenil) urea (19 mg, 6%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (s ancho, 1H), 8,89 (s ancho, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 5H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 557 (M + H) <sup>+</sup>.

15 Ejemplo de referencia 369

Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(4-terc-butilfenil)-1H-pyrazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0604]**

20 Ejemplo de Referencia 369A Paso 1: Usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, 4-terc-butilfenilhidrazina monohidrocloruro (1,00 g, 4,98 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (625 mg, 4,98 mmol) fueron reaccionados para dar 3-terc-butil-1- (4-terc-butilfenil) -1H-pirazol-5-amina (996 mg, 3,67 mmol, 51%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46 (br s, 4H), 5,35 (s, 1H), 5,15 (br s, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,20 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 272 (M + H) <sup>+</sup>.

25 Ejemplo de Referencia 369A Paso 2: Usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 118A, 3-terc-butil-1- (4-terc-butilfenil) -1H-pirazol-5-amina (996 mg, 3,67 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,40 ml, 11,0 mmol) se hicieron reaccionar para dar fenilo 3-terc-butil-1- (4-terc-butilfenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (957 mg, 2,45 mmol, 66%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 7,56-7,08 (m, 8H), 6,77 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 392 (M + H) <sup>+</sup>.

30 Ejemplo de Referencia 369B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (117 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3-terc-butil-1- (4-terc-butilfenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) urea (86 mg, 0,14 mmol, 48%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,58-7,34 (m, 8H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,32 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 595 (M + H) <sup>+</sup>.

35 Ejemplo de referencia 370

Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(4-terc-butilfenil)-1H-pyrazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

40 **[0605]** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 369A (117 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-terc-butil-1-(4-terc-butylfenil)-1H-pyrazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (104 mg, 0,17 mmol, 57%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 8H), 7,24 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,32 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 611 (M + H)

45 Ejemplo de referencia 371

Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-pyrazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

**[0606]**

50 Ejemplo de Referencia 371A Paso 1: usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, 2-fluorofenilhidrazina clorhidrato (1,30 g, 8,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) se hicieron reaccionar para dar 3-terc-butil- 1- (2-fluorofenil) -1H-pirazol-5-amina (1,23 g, 5,28 mmol, 66%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46-7,29 (M, 4H), 5,31 (s, 1H), 5,05 (br s, 2H), 1,20 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 234 (M + H) <sup>+</sup>.

55 Ejemplo de Referencia 371A Paso 2: Usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 118A, 3-terc-butil-1- (2-fluorofenil) -1H-pirazol-5-amina (1,23 g, 5,27 mmol) y cloroformiato de fenilo (2,0 ml, 16,0 mmol) se hicieron reaccionar para dar fenilo 3-terc-butil-1- (2-fluorofenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (1,21 g, 3,42 mmol, 59%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,13 (s, 1H), 7,55-7,35 (m, 6H), 7,23 (t, 1H), 7,08 (br s, 2H), 6,34 (s, 1 H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 354 (M + H) <sup>+</sup>.

60 Ejemplo de Referencia 371B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato en el paso anterior (105 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (95 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-terc-butil-1- (2-fluorofenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (54 mg, 0,094 mmol, 31%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,79 (S, 1H), 7,58-7,32 (m, 8H), 7,24 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 573 (M + H) <sup>+</sup>.

65 Ejemplo de referencia 372

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

[0607] El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 371A (105 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (90 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (58 mg, 0,10 mmol, 35%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,57-7,39 (m, 8H), 7,16 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 557 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 373Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea**[0608]**

Ejemplo de Referencia 373A Paso 1: El compuesto del título se preparó a partir de 4- (trifluorometil) fenilhidrazina (1,41 g, 8,0 mmol) y 4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3 para dar para dar 3-tert-butil-1- (4- (trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-amina (1,36 g, 4,81 mmol, 60%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,81 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 5,44 (s, 3H), 1,22 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 284 (M + H)<sup>+</sup>.

[001442] Ejemplo de Referencia 373A Paso 2: El compuesto del título se preparó a partir de 3-tert-butil-1- (4- (trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-amina (1,36 g, 4,80 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,82 ml, 14,4 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 118A para dar fenilo 3-tert-butil-1- (4- (trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato de (113 mg, 2,80 mmol, 58%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,20 (br s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,40-7,10 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 404 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 373B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (114 mg, 0,28 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (84 mg, 0,28 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3-tert-butil-1- (4- (trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (117 mg, 0,19 mmol, 69%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91-7,79 (m, 4H), 7,55 (br s, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 607 (M + H)

Ejemplo de referencia 374Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

[0609] El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 373A (121 mg, 0,30 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea (41 mg, 0,066 mmol, 22%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 5H), 7,49-7,23 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 623 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 375Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-iltio)fenil) urea**[0610]**

Ejemplo de Referencia 375A Paso 1: El compuesto del título se preparó a partir de 2- (trifluorometil) fenilhidrazina (1,41 g, 8,0 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (1,0 g, 8,0 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3 para dar 3-tert-butil-1- (2- (trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-amina (1,45 g, 5,12 mmol, 64%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 1,18 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 284 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 375A Paso 2: El compuesto del título se preparó a partir de 3-tert-butil-1- (2- (trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-amina (1,45 g, 5,12 mmol) y cloroformiato de fenilo (1,95 ml, 15,4 mmol) usando el procedimiento en Ejemplo de Referencia 118A para dar fenilo 3-tert-butil-1- (2- (trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (1,46 g, 3,62 mmol, 71%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,20 (br s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,09 (br s, 2H), 6,32 (s, 1H), 1,25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 404 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 375B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (121 mg, 0,30 mmol) y 3- (4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (120 mg, 0,19 mmol, 64%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99-7,79 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,41-7,24 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,23 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 623 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 376Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0611]** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato en el Ejemplo de Referencia 375A (114 mg, 0,28 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (84 mg, 0,28 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (101 mg, 0,17 mmol, 59%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,89-7,80 (M, 2H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,23 (s, 9H); CLEM (ESI) m / z 607 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 377

Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3-(5-(1-(trifluorometil) ciclopropil) isoxazol-3-il) urea

#### **[0612]**

Ejemplo 377A Paso 1: Una mezcla de 3-oxo-3-(1-(trifluorometil) ciclopropil) propanonitrilo (1 g, 5,65 mmol) (preparadacomose describe en el ejemplo 137A paso 1), sulfato de hidroxilamina (1,11 g, 6,78 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (1,2 g, 14,13 mmol) en una mezcla de 10% de metanol en agua (20 ml), se calentó a 65 ° C durante 15 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se separa en dos lotes iguales 10 mL y se coloca en dos viales 20 ml de microondas independientes equipados con una barra agitadora. Después del sellado, cada lote se colocó en sintetizador de microondas Biotage de microondas y se calentó (con agitación) a 140°C durante 5 min. Cada lote se enfrió y se neutralizó con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. Ambos lotes procesados se combinaron y se concentraron a vacío y la solución acuosa se extrajo, dos veces, con diclorometano. Las capas se lavaron con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La concentración al vacío proporcionó 5-(1-(trifluorometil) ciclopropil) isoxazol-3-amina (687 mg, 64%) como un sólido amarillo claro que tomarse sin máspurificación. LC-MS (ESI) m / z 193 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 377A Paso 2: A una mezcla agitada de 5-(1-(trifluorometil) ciclopropil) isoxazol-3-amina (687 mg, 3,58 mmol) y carbonato de potasio (987 mg, 7,0 mmol) en diclorometano seco (30 ml) a 0 ° C, se añadió una solución de de clorofornio de fenilo (848 mg, 5,42 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. La purificación mediante cromatografía flash en gel de fenilo de sílice proporcionó 5-(1-(trifluorometil) ciclopropil) isoxazol-3-ilcarbamato (727 mg, 65%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,34 (s ancho, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,20 a 7,31 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 1,45-1,56 (m, 4H); LC-MS (ESI) m / z 313 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 377b: El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (90 mg, 0,3 mmol) y el carbamato de la etapa anterior (112 mg, 0,36 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C dar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea (107 mg, 0,21 mmol, 69%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,56-1,41 (m, 4H); LC-MS (ESI) m / z 516 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 378

Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea

[0613] El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (95 mg, 0,3 mmol) y la carbamato en el Ejemplo 377A (112 mg, 0,36 mmol) usando el procedimiento en el ejemplo 115C para dar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3-(5-(1-(trifluorometil) ciclopropil) isoxazol-3-il) urea (108 mg, 0,20 mmol, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,56-1,45 (m, 4H); LC-MS (ESI) m / z 532 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 379

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

#### **[0614]**

Ejemplo de Referencia 379a Paso 1: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 161A Paso 3, 3-trifluorometilfenilhidrazina hidrocloreto (781 mg, 4,44 mmol) y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (500 mg, 4,0 mmol) se reaccionado para dar 3-tert-butil-1-(3-(trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-amina (344 mg, 1,21 mmol, 30%). No RMNt omada. LC-MS (ESI) m / z 284 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 379a Paso 2: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A, 3-tert-butil-1-(3-(trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-amina (344 mg, 1,21 mmol) y clorofornio de fenilo (0,25 ml, 1,82 mmol) se reaccionado para dar fenilo 3-tert-butil-1-(3-(trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (119 mg, 0,42 mmol, 35%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,58-7,43 (m, 3H), 7,23 (t, 1H), 7,12 (br s, 2H), 6,39 (s, 1H), 1,29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 404 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de Referencia 379B: El compuesto del título se preparó a partir del carbamato de la etapa anterior (114 mg, 0,28 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (84 mg, 0,28 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(3-(trifluorometil) fenil) -1H-pirazol-5-il) -3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-

iloxi) fenil) urea (107 mg, 0,18 mmol, 63%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,87 (br s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 607 (M + H)<sup>+</sup>

#### 5 Ejemplo de referencia 380

Preparación de 1-(3-tert-butil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pyrazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)

[0615]

10 El compuesto del título se preparó a partir del carbamato en el Ejemplo de Referencia 379a (121 mg, 0,30 mmol) y 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-tert-butil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pyrazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (105 mg, 0,17 mmol, 56%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,75 (br s, 3H), 7,45-7,23 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 1,28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 623 (M + H)<sup>+</sup>.

15

#### Ejemplo 381

Preparación de 1-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(4-iltio-6,7-dimetoxiquinazolin)fenil) urea

20 [0616] Una mezcla de fenil 3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-ilcarbamato (preparado como se describe en el Ejemplo 125A los pasos 1 a 3) (95 mg, 0,35 mmol), 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (preparada como se describe en la Referencia Ejemplo 115B) (100 mg, 0,319 mmol) y N, N-4-(dimetilamino)piridina (10 mg, 0,082 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración bajo presión reducida dio un sólido que se trituró con metanol para proporcionar 1-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea (50 mg, 32%) como un incoloro sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (s ancho, 1H), 9,14 (s ancho, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,68 (s, 6H); LC-MS (ESI) m / z 491 (M + H)<sup>+</sup>.

25

30

#### Ejemplo 382

Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea 3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)

35 [0617]

Ejemplo 382A: A una solución de 3-(trifluorometil)isoxazol-5-amina (165 mg, 1,08 mmol) descrito en el Ejemplo Se añadió gota a gota 229A y carbonato de potasio (359 mg, 2,6 mmol) en THF anhidro (3 ml) 4-clorofenil cloroformiato (763 mg, 4 mmol) como una solución en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche. Los disolvente se eliminó y el residuo tomado en DCM, se lavó con agua y salmuera y los orgánicos combinados, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 9: 1) a permitirse fenilo 4-clorofenil 3-(trifluorometil)isoxazol-5-ilcarbamato (239 mg, 78%) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,95 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,91 (s ancho, 1H).

40

45

Ejemplo 382B: A una solución de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (92 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo de Referencia 115B, en THF (3 ml) se añadió DMAP (18 mg, 0,15 mmol) y fenilo 4-clorofenil 3-(trifluorometil)isoxazol-5-ilcarbamato (92 mg, 0,33 mmol) descrito en el paso anterior. La concentración bajo presión reducida dio un residuo que se trituró con éter dietílico anhidro y MeOH para proporcionar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il) urea (112 mg, 76%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,76 (s, 6H), 6,49 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,59 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,31 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 492 (M + H)<sup>+</sup>.

50

#### Ejemplo de referencia 383

Preparación de 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(1-fenil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pyrazol-5-il) urea

55 [0618] El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (94 mg, 0,3 mmol) y la carbamato de Referencia Ejemplo 137A (116 mg, 0,3 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(1-fenil-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1H-pyrazol-5-il)urea (160 mg, 0,26 mmol, 88%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,28 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 4H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,99 (s, 6H), 1,35-1,29 (m, 4H); LC-MS (ESI) m / z 607 (M + H)

60

#### Ejemplo de referencia 384

Preparación de 1-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il) urea

65

[0619]

**Ejemplo de Referencia 384A:** A una suspensión agitada de carbonato de cesio (2,99 g, 9,20 mmol) en THF anhidro (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió 3-aminofenol (1,00 g, 9,17 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina (Preparado como se describe en el ejemplo 6a pasos 1 a 5) (2,19 g, 9,20 mmol) se añadió y la reacción mezcla se calentó a 50 ° C durante 18 h. La mezcla se enfrió a rt y se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con agua (tres veces) y luego acetato de etilo (tres veces) para dar 3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (1,75 g, 61%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,37-6,50 (m, 3H), 5,31 (s ancho, 2H), 4,25 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 312 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 384B:** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 161A o B (70 mg, 0,20 mmol) y la anilina de la etapa anterior (62 mg, 0,20 mmol) usando el procedimiento en Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (1-fenil-3-(trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea (30 mg, 0,053 mmol, 26%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 7H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,98 (s, 6H), 1,44 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 565 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 385

Preparación de 1- (3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea 3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il)

**[0620]** El compuesto del título se preparó a partir de la anilina descrito en el Ejemplo 384A (62 mg, 0,2 mmol) y el Ejemplo 42A (78 mg, 0,26 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea (73 mg, 0,15 mmol, 76%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,44 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 482 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 386

Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0621]** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo 162A (60 mg, 0,20 mmol) y la anilina descrito en el Ejemplo de Referencia 384A (62 mg, 0,20 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea (28 mg, 0,055 mmol, 27%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,49 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,53 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 514 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 387

Preparación de 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (7-etoxi-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi) fenil) urea

**[0622]** El compuesto del título se preparó usando el carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 153A (67 mg, 0,20 mmol) y la anilina se describe en el Ejemplo de Referencia 384A (62 mg, 0,2 mmol) usando el procedimiento en la Referencia Ejemplo 115C para dar 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil)urea (42 mg, 0,076 mmol, 38%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,56-7,52 (M, 6H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,17 (d(d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 388

Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea

#### **[0623]**

**Ejemplo 388A:** A una suspensión agitada de hidruro de sodio (350 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 8,80 mmol) en THF anhidro (50 ml) a ta, se añadió 3-aminobencenotiol (1,00 g, 9,17 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, 4-cloro-7-etoxi-6-metoxiquinazolina (preparada como se describe en el ejemplo 6a Pasos 1 a 5) (1,91 g, 8,03 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h más. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con agua (tres veces) y luego acetato de etilo (tres veces) para proporcionar 3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio) anilina (2,36 g, 90%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 7,30 a 7,31 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72-6,74 (m, 2H), 5,31 (s ancho, 2H), 4,25 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m / z 328 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 388B:** El compuesto del título se preparó usando el carbamato en el Ejemplo 162A (60 mg, 0,20 mmol) y la anilina de la etapa anterior (66 mg, 0,20 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea (61 mg, 0,12 mmol, 57%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 - 7,27 (m,

5H), 6,78 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,32 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 530 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 389

5

Preparación de 1- (3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea 3- (3-2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il

**[0624]** El compuesto del título se preparó a partir de la anilina descrito en el Ejemplo 388A (65 mg, 0,2 mmol) y la carbamato del Ejemplo 42A (78 mg, 0,26 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3- (7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea (81 mg, 0,16 mmol, 81%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,43 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 498 (M + H)

Ejemplo de referencia 390

15

Preparación de 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) - (3- (6-etoxi metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea

**[0625]**

El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo 153A (67 mg, 0,20 mmol) y la anilina descrito en el Ejemplo 260B (62 mg, 0,20 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (47 mg, 0,085 mmol, 43%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 6H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 553 (M + H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo de referencia 391

Preparación de 1- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxilfenil) -3- (1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea

30

**[0626]** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo de Referencia 161 A o B (70 mg, 0,20 mmol) y la anilina descrito en el Ejemplo 260B (62 mg, 0,20 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo 115C para dar 1- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3- (1-fenil-3- (trifluorometil)-1H-pirazol-5-il) urea (39 mg, 0,069 mmol, 35%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 6H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,42 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 565 (M + H)<sup>+</sup>.

35

Ejemplo 392

Preparación de 1- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea

40

**[0627]** El compuesto del título se preparó a partir de la anilina descrito en el Ejemplo 260B (62 mg, 0,2 mmol) y el carbamate descrito en el Ejemplo 42A (78 mg, 0,26 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (3- (4-iloxi-6-etoxi-7-metoxiquinazolin) fenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea (72 mg, 0,15 mmol, 75%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,24 (q, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,43 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 482 (M + H)<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 393

50

Preparación de 1- (5- (1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

**[0628]** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo 162A (60 mg, 0,20 mmol) y la anilina descrita en el Ejemplo 260B (62 mg, 0,20 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (5- (1,3- difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) -3- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (32 mg, 0,062 mmol, 31%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,29 a 7,24 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,49 (t, 3H), 1,38 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 514 (M + H)<sup>+</sup>.

60

Ejemplo 394

Preparación de 1- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea 3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il)

**[0629]** El compuesto del título se preparó a partir de la anilina descrito en el Ejemplo 262A (65 mg, 0,2 mmol) y la carbamato en el Ejemplo 42A (78 mg, 0,26 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para

65

dar 1- (3- (6-etoxi 7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (3- (2-fluoropropan-2-il) isoxazol-5-il) urea (71 mg, 0,14 mmol, 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,23 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,44 (t, 3H); LC-MS (ESI) m / z 498 (M + H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 395

Preparación de 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea

10 **[0630]** El compuesto del título se preparó a partir del carbamato se describe en el Ejemplo 162A (60 mg, 0,20 mmol) y la anilina descrito en el Ejemplo 262A (66 mg, 0,20 mmol) usando el procedimiento en el Ejemplo de Referencia 115C para dar 1- (5- (1,3- difluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) -3- (3- (6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio) fenil) urea (50 mg, 0,095 mmol, 47%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52-7,27 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,34 (s, 3H); LC -MS (ESI) m / z 530 (M + H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo de referencia 396

Preparación de (1-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-trifluorometil)-1Hpirazol-5-il) urea

20 **[0631]** 1-(3-(6-Metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol- 5-il) urea se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1- (3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea, la sustitución de fenilo 3-terc-butil-1-ptolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo con 1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato en el Ejemplo de Referencia 161, y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina con 3- (6-metoxi-7- (2-morfolinoetoxi) quinazolin-4- iloxi) anilina en el Ejemplo 250 (0,075 g, 32%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,80 (t, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,33 (t, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,55 -7,61 (m, 7H), 8,54 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,33 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 650 (M + H)<sup>+</sup>.

## 30 Ejemplo de referencia 397

Preparación de 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) -4-fluorofenil-3- (1-fenil-3-trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea

35 **[0632]** Ejemplo de Referencia 397A Paso 1: 1- (4-fluoro-3-metoxifenil) -3- (1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 274B para la síntesis de 1- (3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea, sustituyendo la 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina con 4-fluoro-3-metoxianilina, y fenilo 3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilcarbamato con 1-fenil-3-(trifluorometil) -1H-pirazol-5-ilcarbamato en el Ejemplo de Referencia 161 (0,153 g, rendimiento 62%). <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,84 (s, 3H), 6,17 (m, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,86 (t, 2H), 6,99 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H); LC-MS (ESI) m / z 395 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo de Referencia 397A Paso 2: A una solución de 1- (4-fluoro-3-metoxifenil) -3- (1-fenil-3- (trifluorometil) 1Hpirazol-5-il) urea (0,985 g, 2,5 mmol) en DCM (30 ml) en baño de agua con hielo se dejó caer una solución de BBr<sub>3</sub> 1,0 M enDCM (25 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto bruto se purificó en unacolumna de gel de sílice usando una mezcla de EtOAc-hexano como eluyente para dar fenilo 1- (3-hidroxifenil-4-fluoro) -3- (1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea como un sólido (0,327 g, 34%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,59 (s, 1H), 6,65(D, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,94 ( s, 1H), 10,00 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 381 (M + H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo de Referencia 397B: Después de una mezcla de 1- (4-fluoro-3-hidroxifenil) -3- (1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol5-il) urea (0,22 g, 0,58 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,325 g, 1 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a ella se le añadió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (0,13 g, 0,58 mmol). Se agitó a 40 ° C durante 14 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de EtOAc-hexano como eluyente para dar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin- 4-iloxi) -4-fluorofenil) -3- (1-fenil-3- (trifluorometil) -1H-pirazol-5-il) urea (0,064 g, rendimiento 19%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,99 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,59 (M, 6H), 7,67 (dd, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,32 (s, 1H); LC-MS (ESI) m / z 569 (M + H)<sup>+</sup>.

## 60 Ejemplo de referencia 398

Preparación de 1-(3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea

65 **[0633]** Ejemplo de Referencia 398A Paso 1: 5-Bromo-2-metoxi-piridina (1,1 g, 5,85 mmol) en 15 ml de tolueno seco se trató

con benzofenona hidrazona (1,25 g, 6,45 mmol), (2-bifenil) diterc-butilfosfina (55 mg, 0,18 mmol), sodio de terc-butóxido de potasio (845 mg, 8,80 mmol), y Pd2 (dba) 3 (55 mg, 0,06 mmol). Calentado a 120 ° C en el microondas durante cincos minutos. Se extrae usando EtOAc / H2O (3X 100 ml de EtOAc, 1X 100 ml de H2O, 1X 100 ml de salmuera). Secado mediante Na2SO4 y después se purificó por cromatografía flash (sílice, 2-10% MeOH / DCM) para dar 5- (2- (difenilmetil) hidrazinilo) -2-metoxipiridina (1,20 g, 3,96 mmol, 68%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,67 -7,29(m, 11H), 6,70 (d, 1H), 3,77 (s, 3H); LC-MS (ESI) m / z 304 (M + H) +.

Ejemplo de Referencia 398A Paso 2: 5- (2- (difenilmetil) hidrazinilo) -2-metoxipiridina (1,20 g, 3,96 mmol) fue se trató con 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (740 mg, 5,90 mmol) y HCl 6N (3,3 ml, 20,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo de referencia 303A Paso 2. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 20 a 100%EtOAc / hexano) proporcionó 3-terc-butil-1- (6-metoxipiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (736 mg, 2,99 mmol, 76%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,17 (br s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,20(s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 247 (M + H) +.

Ejemplo de Referencia 398A Paso 3: 3-terc-butil-1- (6-metoxipiridin-3-il) -1H-pirazol-5-amina (736 mg, 2,98 mmol) se trató con clorofornio de fenilo (1,50 ml, 12,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Referencia 118A para dar fenilo 3-terc-butil-1- (6-metoxipiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (665 mg, 1,82 mmol, 61%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,07 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,08 (br s, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 1,27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m / z 367 (M + H) +.

Ejemplo de Referencia 398B: Fenil 3-terc-butil-1- (6-metoxipiridin-3-il) -1H-pirazol-5-ilcarbamato (110 mg, 0,3 mmol) se trató con 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (89 mg, 0,30 mmol) (preparado como se describe en Ejemplo 113A) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 115C para proporcionar 1- (3-terc-butil-1- (4-metoxifenil) -1H-pirazol-5-il) -3- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) urea (74 mg, 0,13 mmol, 44%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,25 (s, 9H); LC-MS(ESI) m / z 570 (M + H) +.

Ejemplo de referencia 399

Preparación de 1- (3-6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-il) urea

**[0634]** Una mezcla agitada de 3 fenil-etil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (preparado como se describe en la referencia Ejemplo 352A Paso 3) (0,15 g, 0,50 mmol) y 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) anilina (preparada como se describe en Ejemplo de Referencia 115B) (0,16 g, 0,50 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 70 ° C durante 15 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica fue separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite que se recristalizó a partir de éter dietílico. La purificación adicional mediante cromatografía en capa fina preparativa de gel de sílice (eluyendo con una mezcla de 8% de metanol en diclorometano que contiene 0,5% de amoniaco) proporcionó 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio) fenil) -3- (-1-fenil-1H-pirazol-5-il 3-etil) urea (90 mg, 35%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,38 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,17-7,53 (m, 10H), 6,30 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 2,56 (m, 2H), 1,19 (m, 3H); LC-MS (ESI) m / z 527 (M + H) +.

Ejemplo 400

Ensayo de unión de la Competencia para determinar las constantes de unión (K<sub>d</sub>) para la interacción entre compuestos y RAF quinasas

[0635] La competencia ensayos utilizados en este documento se han desarrollado, validado y realizado la unión como se describe en Fabian et al., Nature Biotechnology 2005, 23,329-336. Las quinasas fueron producidas como fusiones a fago T7 (Ver, Fabian et al., WO04 / 015142) o, alternativamente, las quinasas se expresaron en células HEK-293 y posteriormente se etiquetaron con ADN para Detección por PCR (Véase, WO08 / 005310). Para los ensayos de unión, las perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina fueron tratadas con afinidad biotinilado 30 min a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad. Las perlas se bloquearon con un exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), 1% de BSA, 0,05% de Tween 20, DTT 1 mM) para reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron mediante la combinación de quinasas, perlas de afinidad liganded, y compuestos de ensayo en 1 x tampón de unión (20% SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05% de Tween 20, 6 mM TDT). Los compuestos de ensayo se prepararon como 100 x stocks en DMSO y se diluyen rápidamente en el medio ambiente acuoso. DMSO se añadió para controlar los ensayos que carecen de un compuesto de ensayo. Interacciones de pantalla primarios se realizaron en polipropileno Placas de 384 pocillos en un volumen final de 34 ml, mientras que las determinaciones de K<sub>d</sub> se realizaron en poliestireno placas de 96 pocillos en un volumen final de 135 mL. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora, tiempo suficiente para las reacciones de unión para alcanzar el equilibrio, y las perlas de afinidad se lavaron extensamente con tampón de lavado (PBS 1x, 0,05% de Tween 20) para eliminar la proteína no unida. Las perlas se resuspendieron en tampón de elución (1x PBS, 0,05% Tween 20, 2 mM ligando de afinidad no biotinilado) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 min. La concentración de quinasas en los eluidos se midió por PCR cuantitativa. Cada quinasas se prueba individualmente contra cada compuesto. K<sub>d</sub>s se determinaron utilizando puntuación selectividad once serial dilutions. A triple, que es una medida cuantitativa de selectividad de un compuesto frente a un panel de enzimas, puede calcularse para un compuesto dividiendo el número de enzimas

para las que un compuesto se encuentra con un conjunto de criterios, (por ejemplo, una constante de unión de 100 nM o menos), por el total número de enzimas probado. La Tabla 1 proporciona una puntuación selectividad quinasa, S35, que se calculó para cada compuesto dividiendo el número de quinazas para las que un compuesto está representada la inhibición de 65% o mayor en comparación con el negativo inhibidores de control que carece (solamente DMSO), dividido por los 290 quinazas distintas probados excluyendo variantes mutantes. (Tenga en cuenta, por aquellos compuestos examinados en un panel de quinasa más grande, como se indica por un asterisco (\*) al lado del arreglo S35, el divisor es 321 (Es decir, el panel más grande contiene 321 quinazas diferentes, con exclusión de las variantes mutantes.)).

#### 10 Ejemplo 401

##### Fosforilación de MEK ELISA

15 [0636] MEK1 fosforilación ELISA (Biosource, MEK1 [pSpS218 / 222] kit, Catálogo KHO0321 #) se utilizó para medir la inhibición de la fosforilación de MEK1 en la línea celular de melanoma humano A375 en presencia de los compuestos aquí contenida. La línea celular A375 contiene de tipo salvaje N-Ras, pero tiene un BRAF constitutivamente activa que lleva el V600E mutación. Un total MEK ELISA también se ejecuta en paralelo con el fin de medir la cantidad de tanto fosforilada y no fosforilada MEK 1 (Biosource, kit tMEK, catálogo KHO0291).

20 [0637] Las células A375 (de la American Type Culture Collection) se sembraron en placas a 50,000 células por pocillo en DMEM (Mediatech) con suero bovino fetal al 10% (Omega Scientific) en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche en una incubadora a 37 ° C con 10% de CO<sub>2</sub>. Las células se lavaron a continuación con PBS y el medio reemplazarse con 0,5% de FBS para la incubación durante la noche. La solución del compuesto de prueba en DMSO se añadió a cada pocillo a concentraciones variables, o alternativamente, una solución de control positivo (un compuesto interno determinado previamente para tener una IC<sub>50</sub> de menos de 20 nM en este fosfo-MEK ensayo), o un control negativo (DMSO) se añadió a los pocillos a concentraciones variables. Las células se incubaron con compuesto o de control durante dos horas a 37 ° C. La solución de compuesto se aspiró y las células se lavó con fríoPBS. Las células se lisaron entonces durante 30 minutos en el frío con la extracción de células tampón que contiene fosfatasa Inhibidores (Catálogo # FNN0011, Invitrogen) y los inhibidores de la proteasa (catálogo # 11873580001, Roche Applied Science). La placase centrifugó durante 30 minutos para sedimentar los restos celulares. Los lisados despejadas se transfirieron a una placa Nunc de 96 pocillos y el protocolo de ELISA descrito por el fabricante en el catálogo # KH00321 o KH00291 fue seguido. La reacción se leyó a 450 nm usando un lector de placas de ELISA. El porcentaje de inhibición de la fosforilación de MEK1 se determinó para cada compuesto a cada concentración, y la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50% de Se calculó MEK1 fosforilación (IC<sub>50</sub>). Los resultados se resumen en la Tabla 1.

#### Ejemplo 402

##### Ensayo de proliferación A375

40 [0638] Las células A375 (derivadas de una línea celular de melanoma humano de tipo salvaje que contiene N-Ras, pero que también tiene una consti- BRAF tivamente activo que lleva la mutación V600E obtenido de ATCC), se colocaron en placas a 10,000 células por pocillo en un 96 placa así tratada con TC en medio M3 (cultivo de la célula Mediatech) que contiene suero bovino fetal al 10% (Omega Scientific) y se incubaron durante la noche en una incubadora a 37 ° por debajo del 10% de CO<sub>2</sub>. El día siguiente, se reemplazó el medio con 0,5% de FBS en M3 para la incubación durante la noche. En el día tres, se añadió una solución del compuesto de ensayo en DMSO a cada pocillo a diferentes concentraciones, o alternativamente, una solución de control positivo (un compuesto interno determinado previamente para tener una IC<sub>50</sub> de menos de 20 nM en el ensayo de fosfo-MEK) en DMSO, o un control negativo (DMSO) se añadió a los pocillos a concentraciones variables. Las células se incubaron con el compuesto o control durante 72 horas a 37 ° C bajo 10% de CO<sub>2</sub>. Después de la incubación, se añadió Cell Titer Azul reactivo (Promega) a cada pocillo que contienen compuestos o controles, y después se incubó durante 3 horas a 37 ° C bajo 10% de CO<sub>2</sub>. La proliferación se midió por fluorescencia con excitación a 560 nm y emisión a 590 nm usando SoftMax Pro. El porcentaje de inhibición de la proliferación se determinó para cada compuesto a cada concentración, y se calculó la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir la proliferación celular en un 50% (IC<sub>50</sub>). Los resultados se resumen en la Tabla 1.

[0639] Puesto que las modificaciones serán evidentes para los expertos en la técnica, se pretende que la materia reivindicada se limite solamente al ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

60

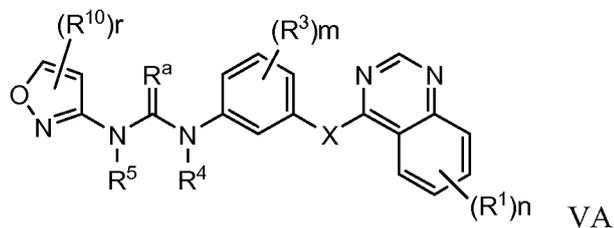
65

**Reivindicaciones**

1. Un compuesto que tiene la fórmula VA o VB:

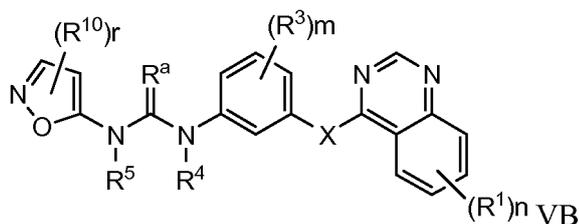
5

10



15

20



25

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, donde r es 1 o 2;

X es O o S;

n es 1 a 4;

R<sup>3</sup> es O;

30

m es 0 a 2;

R<sup>3</sup> es alquilo inferior o halo.

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo;

R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y donde el grupo alquilo

35

está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de halo, ciano, y cicloalquilo y donde el cicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo y haloalquilo; y R<sup>1</sup> se selecciona como sigue:

40

i) cada R<sup>1</sup> está ausente o se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, amino, alquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilcarbonilamino, -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> y -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>; o

ii) las dos grupos adyacentes R<sup>1</sup> forman un grupo alquilendioxi;

cada R<sup>6</sup> es independientemente un enlace directo, una cadena de alquilenilo o una cadena de alquenileno;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre (i) o (ii) a continuación:

45

(i) cada R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o

50

(ii) dos grupos R<sup>7</sup>, que junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo;

cada R<sup>9</sup> es independientemente una cadena de alquilenilo o una cadena de alquenileno;

55

donde los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos Q<sup>1</sup>, en donde cada Q<sup>1</sup> es independientemente haloalquilo, alquilo, -R<sup>u</sup>O<sup>x</sup>, -R<sup>u</sup>O<sup>u</sup>O<sup>x</sup>, -R<sup>u</sup>C(J)OR<sup>x</sup>, -R<sup>u</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, -R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup> o -R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>), R<sup>u</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, en donde k<sup>u</sup> es un enlace directo o alquilenilo, R<sup>x</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>w</sup> es alquilo y J es O, S o NR<sup>x</sup>,

o en el que las fórmulas VA y VB corresponden a las fórmulas XVII y XIX como se define en las reivindicaciones 6 y 7, respectivamente.

60

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que m es 0.

65

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde cada R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> y -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

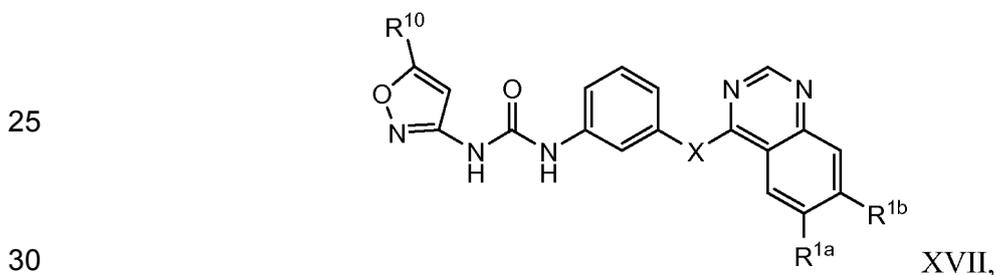
cada R<sup>6</sup> es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo o una cadena de alquenileo; cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre (i) o (ii) a continuación:

- 5 (i) cada R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o  
 (ii) dos grupos R<sup>7</sup>, que junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo;

10 cada R<sup>9</sup> es independientemente una cadena de alquileo o una cadena de alquenileo, en donde cada uno de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos Q<sup>1</sup>.

- 15 **5.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que n es 2, y cada R<sup>1</sup> es independientemente -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup> o -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>;  
 cada R<sup>6</sup> es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo o una cadena de alquenileo;  
 cada R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o  
 cada R<sup>9</sup> es independientemente una cadena de alquileo o una cadena de alquenileo;  
 en donde cada uno de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos Q<sup>1</sup>.

20 **6.** Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula XVII:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, donde X es O o S;  
 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan como sigue:

- 40 i) R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente alcoxi, alcoxialcoxi, alkilsulfonilalcoxi o un grupo de fórmula:



45 donde K es un enlace directo o alquileo, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

A es N o CH;

Y es -O, -S(O)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>) o -C(H)R<sup>15</sup>;

p es 0 ó 1;

50 R<sup>14</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o S(O)t R<sup>13</sup>;

R<sup>15</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, hidroxialquilo o -OR<sup>12</sup>;

t es 1 ó 2;

R<sup>12</sup> es hidrógeno o alquilo; y

R<sup>13</sup> es alquilo; o

- 55 ii) los grupos R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> forman juntos un grupo alquilenedioxi; y

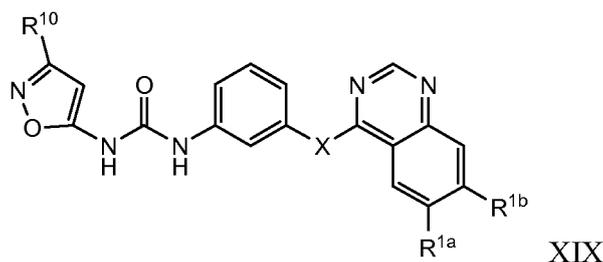
R<sup>10</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde alquilo, arilo, heterociclilo y los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo y alcoxi.

60 **7.** Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula XIX:

65

5

10

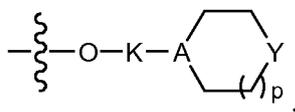


15

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, donde X es O o S; R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan como sigue:

20

i) R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente metoxi, metoxietoxi, metilsulfonilpropiloxi, o un grupo de fórmula:



25

donde K es etileno o propileno, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

A es N o CH;

Y es -O-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>14</sup>) o -C(H)R<sup>15</sup>;

p es 1;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, metilo, hidroxietilo, o metilsulfonilo;

R<sup>15</sup> es hidrógeno, hidroximetil, hidroxietilo o hidroxilo; y

30

ii) los grupos R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con los átomos de carbono a los que sustituyen forman un grupo etilendioxi.

35

y R<sup>10</sup> es hidrógeno, halo, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde los grupos alquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo y alcoxi.

40

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X es O.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X es S.

10. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo, cianoalquilo, haloalquilo o cicloalquilo.

45

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, arilo o heteroarilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>3-5</sub> sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo y alcoxi.

50

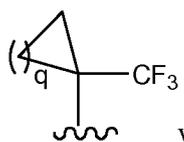
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>4-5</sub> sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halo, ciano, hidroxilo y alcoxi.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>10</sup> es alquilo o haloalquilo.

55

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>10</sup> es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, fenilo, ciclopentilo o

60

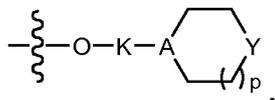


65

donde q es un número entero de 1-5.

16. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> se seleccionan como sigue:

i) R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente metoxi, metoxietoxi, metilsulfonilpropiloxi, o un grupo de fórmula:



5

donde K es etileno o propileno, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

p es 1;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, metilo, hidroxietilo, o metilsulfonilo;

10

R<sup>15</sup> es hidrógeno, hidroximetil, hidroxietilo o hidroxilo; y

ii) los grupos R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> junto con los átomos de carbono a los que sustituyen forman un grupo etilendioxi.

### 17. Un compuesto seleccionado de

- 15 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxiquinazolin-4-iloxifenil)urea);  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxiquinazolin-4-iloxil)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-difluorquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(5-metilquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;
- 20 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea hidrocloreto;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil]urea hidrocloreto;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-{3-[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi]fenil}-3-(5-tert-butilisoxazol-3-il)urea hidrocloreto;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(6,7-dietoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea hidrocloreto;
- 25 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metilquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(4-cloro-3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-4-iloxi)fenil]urea hidrocloreto;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil]urea hidrocloreto;
- 30 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;
- 35 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;
- 40 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-{6-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propoxi]-7-metoxi-quinazolin-4-iloxi}-fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-hidroximetil)piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;
- 45 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[3-(3-hidroxi-pyrrolidin-1-il)-propoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi}-fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 (S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(3-hidroxi-pyrrolidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 (R)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(3-hidroxi-pyrrolidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;
- 50 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[2-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)etoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi}-fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[2-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi}-fenil)urea;
- 55 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea;
- 60 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(6,7-dietoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil]urea hidrocloreto;  
 1-{3-[6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio]fenil}-3-(5-tert-butilisoxazol-3-il)urea hidrocloreto;  
 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-[3-(7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinazolin-4-iltio)fenil]urea hidrocloreto;

- 1-(5-tert-Butilisoxazol-3-il)-3-{3-[7-metoxi-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-iltio)quinazolin-4-iloxi]fenil}urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
5 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilth-io)fenil)urea;  
1-(5-tert-Butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fe- nil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-ilth-io)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilth-io)fenil)urea;  
1-(5-tert-but-il-isoxazol-3-il)-3-(3-{6-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propoxi]-7-metoxi-quinazolin-4-ilsulfa- nil}-fenil)-urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
10 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(3-(metilsulfonil)propoxi) quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi) quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
15 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil) urea);  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)etoxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilth- io)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fe- nil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
20 1-(5-tert-but-il-isoxazol-3-il)-3-(3-{6-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolin-4-ilsulfa- nil}-fenil)-urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-difluoroquinazolin-4-iltio)fenil) urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil) urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi) quinazolin-4-iltio) fenil) urea;  
25 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-ilth- io)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-ilth- io)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)quinazolin-4-ilth- io)fenil)urea;  
30 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi) quinazolin-4-iltio) fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(piperidin-1-il)etoxi) quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-ilth- io)fenil)urea;  
35 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(2-(metilsulfonil)etoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(5-tert-Butil-isoxazol-3-il)-3-(3-{6-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propoxi]-quinazolin-4-ilsulfanil}-fenil)-urea;  
1-(5-tert-Butil-isoxazol-3-il)-3-(3-{6-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolin-4-iloxi}-fe- nil)-urea;  
40 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-[6-(5-[[2-(metilsulfonil)etilamino]metil]furan-2-il)quinazolin-4-iloxi]fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-[7-metoxi-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-iloxi)quinazolin-4-iloxi]fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
(S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(pyrrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
(S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(1-metilpyrrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea mono acetato;  
(R)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(pyrrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
45 (R)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(1-metilpyrrolidin-3-iloxi) quinazolin-4-iloxi)fenil)urea mo- no acetate;  
(R)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-tert-Butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
(S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[1-(2,2-difluoroetil)pyrrolidin-3-iloxi]-6-metoxiquinazolin-4-iloxi}fe- nil)urea;  
50 1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
(S)-tert-butil 3-(4-(3-(3-(5-tert-butilisoxazole-3-il)ureido)fenoxi)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pyrrolidine-1-car- boxilate;  
(S)-1-(5-tert-Butilisoxazol-3-il)-3-(3-{6-metoxi-7-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pyrrolidin-3-iloxi]quinazolin-4- iloxi}fenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-iloxi]-6-metoxiquinazolin-4-iloxi}fe- nil)urea;  
(S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(1-metilpyrrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
55 (S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(1-(2,2-difluoroetil)pyrrolidin-3-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
(S)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4- iloxi)fenil)urea;  
(R)-1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-(2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-isopropilisoxazol-5-il)urea;  
60 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-il)isoxazol-5-il)urea;  
1-(3-ciclopropilisoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea;  
1-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil) urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-metilciclopropil)isoxazol-3-il)urea;  
65 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;

- 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-isopropilisoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(5-isopropilisoxazol-3-il)urea;  
1-(5-ciclopentilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
5 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-5-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-5-il)urea;  
1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea;  
1-[3-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea;  
10 1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil]urea;  
1-(3-ciclopentilisoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil]urea;  
15 1-(5-ciclopentilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(3-tert-butilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-(6-Metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)urea;  
1-(5-isopropilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-ciclopentilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
20 1-(3-(1,1-difluoroetil)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil]urea;  
1-(3-ciclopentilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-isopropilisoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-il)isoxazol-5-il)urea;  
25 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(5-ciclopentilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)urea;  
1-[5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il]-3-[3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil]urea;  
1-(5-isopropilisoxazol-3-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
30 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(7-metoxi-6-(4,4-dioxo-3-tiomorfolinopropoxi)quinazolin-4-ilth-io)fenil)urea;  
1-(3-(6,7-bis(2-Metoxietoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-tert-butilisoxazol-5-il)urea;  
1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
35 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-metoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(3-{7-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propoxi]-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi}-fenil)urea;  
1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(7-hidroxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
40 1-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
45 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
50 1-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2,4-difluorofenil)urea;  
1-(5-tert-butilisoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-metilfenil)-3-(5-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
55 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-4-fluorofenil)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea;  
1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(2-cloro-5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
1-(5-tert-butylisoxazol-3-il)-3-(5-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)-2-fluorofenil)urea;  
60 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea;  
1-(3-(2-cianopropan-2-il)isoxazol-5-il)-3-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)urea;  
65 1-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;

- 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
 1-(3-(7-etoxi-6-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
 1-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea;  
 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)urea;  
 1-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea; and  
 1-(5-(1,3-difluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)-3-(3-(6-etoxi-7-metoxiquinazolin-4-iltio)fenil)urea;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5
18. Una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente.
- 10
19. La composición de la reivindicación 18 que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado de un agente quimioterapéutico, un agente anti-proliferativo, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulador o un agente inmunosupresor.
- 15
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en terapia.
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en el tratamiento de un cáncer.
- 20
22. El compuesto de la reivindicación 21, donde el cáncer es melanoma, carcinoma papilar de tiroides, colorrectal, de ovario, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, adenocarcinoma de Barret, glioma, Cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello, leucemia linfoblástica aguda o linfoma no Hodgkin.
- 25
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
- 30
24. El compuesto de la reivindicación 23, en el que la enfermedad inflamatoria es disfunción inmune, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedad autoinmune, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, la tiroiditis, la diabetes tipo 1, sarcoidosis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 35
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en la modulación de una actividad de quinasa BRAF.
- 40
26. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o una enfermedad inflamatoria.
- 45
27. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la fabricación de un medicamento para modular una actividad de la quinasa BRAF.
- 50
- 55
- 60
- 65