

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 000 079**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2020** **PCT/CN2020/098523**
87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2020** **WO20259683**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2020** **E 20831763 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2024** **EP 3985000**

54 Título: **Derivado de pirimidina 2,4-disustituido, método de preparación del mismo y uso del mismo**

30 Prioridad:

28.06.2019 CN 201910577919

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
27.02.2025

73 Titular/es:

**CHENGDU ZENITAR BIOMEDICAL TECHNOLOGY
CO., LTD. (100.00%)
9F, 3rd Floor, No. 16 Hemin Street, China
(Sichuan) Pilot Free Trade ZoneHi-Tech Zone
Chengdu, Sichuan 610000, CN**

72 Inventor/es:

CHEN, LIJUAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 3 000 079 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirimidina 2,4-disustituido, método de preparación del mismo y uso del mismo

5 **Campo de la invención**

La presente invención pertenece al campo de la medicina química, se refiere a un derivado de pirimidina 2,4-disustituido, a un método de preparación del mismo y a un uso del mismo, y particularmente se refiere a una aplicación de un derivado de pirimidina 2,4-disustituido como inhibidor de tirosina quinasa 2 Janus-tirosina quinasa 3 similar a FMS (JAK2-FLT3).

Antecedentes de la invención

Las neoplasias mieloproliferativas (MPN) son un grupo de enfermedades mieloproliferativas malignas que se originan a partir de células madre hematopoyéticas pluripotentes, y que se manifiestan como proliferación excesiva de una o más líneas de células mieloides, seguido de un aumento de una o más líneas de sangre periférica, con tendencia a desarrollar trombosis, hematopoyesis extramedular, mielofibrosis y transformarse en leucemia aguda. Estas enfermedades incluyen policitemia vera (PV), trombocitosis primaria (PT) y mielofibrosis primaria (PMF).

No hay cura clínica para las enfermedades similares a MPN. En los últimos años, estudios han revelado que JAK2 en la familia de quinasas Janus (JAK) desempeña un papel importante en las MPN. La ruta de JAK-transductor de señales y activador de la transcripción (JAK-STAT) media en la transmisión de señales a través de citocinas, y controla la supervivencia, proliferación y diferenciación de diversas células. A su vez, la fosforilación de JAK2, la fosforilación de STAT aguas abajo y la activación de la transcripción génica conducirán finalmente a un aumento de la proliferación, diferenciación y supervivencia de eritrocitos y mielocitos. Entre varios inhibidores de JAK2 en ensayos clínicos, Ruxolitinib, un inhibidor de JAK2, ha sido aprobado por la FDA para mielofibrosis, y otros, tales como Lestauritinib (CEP701), CYT-387, LY2784544 y BMS-911543, todavía están en investigación clínica.

Además, un nuevo estudio indica que la mutación de tirosina quinasa 3 similar a FMS (FLT3) también está estrechamente relacionada con las MPN: las mutaciones de ITD (duplicación en tándem interna) introducidas en ratones con FLT3 pueden conducir a enfermedades mieloproliferativas. FLT3, una tirosina quinasa receptora, desempeña un papel crucial en el desarrollo de células progenitoras hematopoyéticas. Se encuentran mutaciones de duplicación en tándem interna (ITD) de FLT3 activadas en aproximadamente el 30 % de los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML), que es un factor de alto riesgo de recurrencia de la enfermedad. Se han usado inhibidores de FLT3 de molécula pequeña en ensayos clínicos como fármaco individual o por medio de quimioterapia de combinación. Sin embargo, hasta ahora, estos fármacos candidatos no han podido producir una reacción de iniciación suficiente o no han podido mantener la eficacia terapéutica, en gran parte debido a la resistencia farmacológica secundaria. Los datos clínicos también muestran una disminución drástica en las células de leucemia en la sangre periférica de los pacientes después del tratamiento, con poca o casi ausencia de reacción mieloide. Uno de los posibles mecanismos de estos fracasos es la posible existencia de una ruta de supervivencia alternativa independiente, a la que las células leucémicas pueden adaptarse a través de mutaciones genéticas adicionales o metabolismo. Estas rutas pueden incluir mTOR-PI3K-Akt, JAK-STAT o Ras-MAPK; y la inhibición concomitante de estas rutas puede liberar células de leucemia de la restricción de FLT3. Por ejemplo, Yang Tao *et al.* (J. of Med. Chemistry. Vol. 62, n.º 22, 2019-11-27, págs. 10305 - 10320) describen el diseño, la síntesis y las relaciones de estructura-actividad de derivados de 4-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina que inhiben selectivamente la quinasa 2 Janus (JAK2) y quinasas FLT3. El documento WO 02/46184 A1 da a conocer ciertos compuestos que son inhibidores selectivos de JNK que muestran buena actividad contra las tres isoformas de JNK (JNK1, JNK2 y JNK3) y actividad relativamente baja contra la quinasa p38. Los compuestos son útiles para tratar enfermedades mediadas por JNK, especialmente enfermedades neurodegenerativas en las que están implicadas las tres isoformas de JNK. El documento WO 2007/042786 A2 se refiere a derivados de pirimidina sustituidos tales como 4-heteroaril-pirimidinas 2-sustituidas que son capaces de inhibir una o más proteína quinasas. El documento WO2009/064835 A1 describe compuestos de heteroarilo bicíclicos sustituidos, tales como 4-pirazolil-N-arilpirimidin-2-aminas y 4-pirazolil-N-heteroarilpirimidin-2-aminas que modulan la actividad de quinasas y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de quinasas, incluidas enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, trastornos de la piel, trastornos proliferativos mieloides, cáncer, y otras enfermedades.

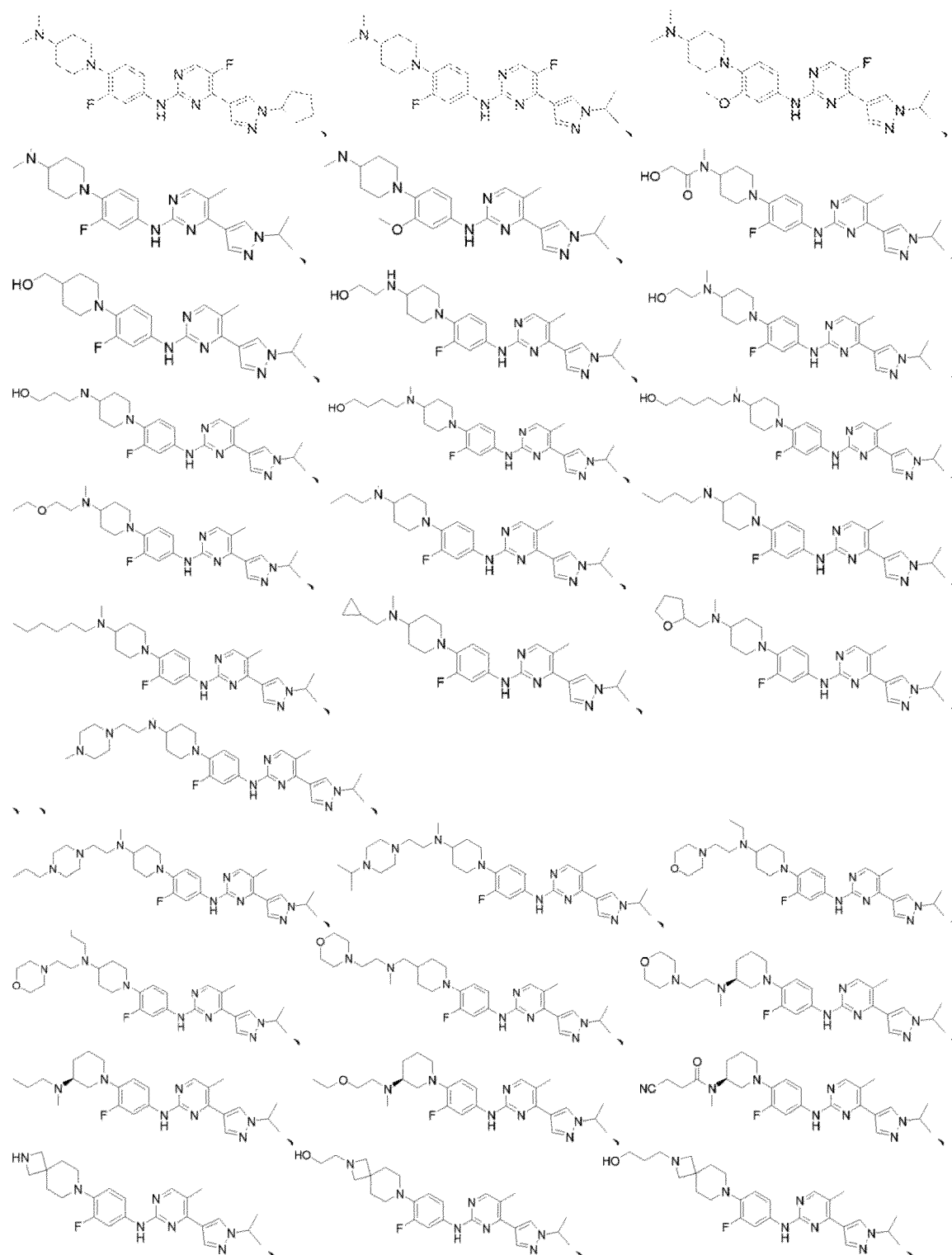
Sobre esta base, la selección como diana simultánea de la ruta de JAK2 tiene las siguientes ventajas: (a) la mutación de JAK2 apenas se encuentra en casos de AML, (b) la fosforilación de JAK2 aumenta en casos de AML y (c) el regulador negativo de la señal de JAK, es decir, el inhibidor de la citocina 1/2/3, se reducirá significativamente en la cepa resistente a FLT3-TKI FLT3-ITD. Además, la evidencia muestra que la inhibición de la ruta de señalización de JAK2-FLT3 puede mejorar la eficacia clínica de pacientes con AML con mutación de FLT3-ITD. Basándose en esto, los inhibidores de doble diana de JAK2/FLT3 para el tratamiento de las MPN se han convertido gradualmente en un punto de interés de investigación y desarrollo. Actualmente, el inhibidor de doble diana de JAK2/FLT3 Fedratinib ha sido aprobado por la FDA para uso prioritario en mielofibrosis, y un compuesto macrocíclico, Pacritinib, también está sometándose a un estudio de fase clínica III (para el tratamiento de mielofibrosis). Sin embargo, los inhibidores de doble diana de JAK2/FLT3 existentes con poca actividad enzimática y baja biodisponibilidad oral aún no pueden

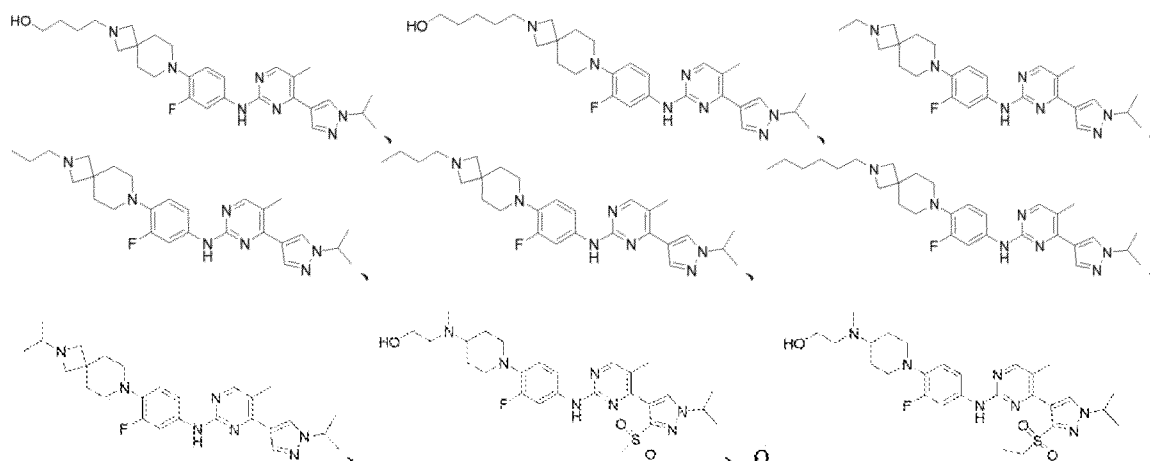
satisfacer las necesidades médicas. Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores con mejor selectividad, mayor actividad y mejores propiedades farmacocinéticas *in vivo* es el punto de interés de investigación y desarrollo en la actualidad.

Sumario de la invención

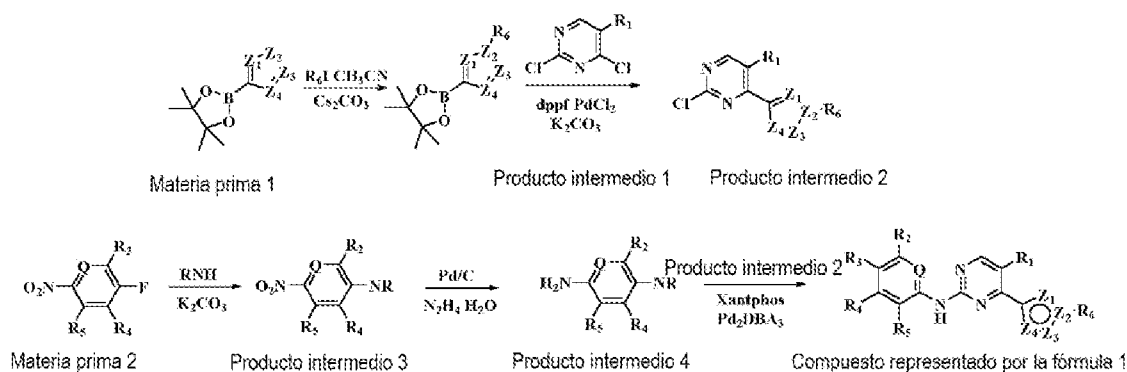
La presente invención proporciona un derivado de pirimidina 2,4-disustituido con dianas funcionales dobles de JAK2 y FLT3.

El derivado de pirimidina 2,4-disustituido según la presente invención tiene la fórmula estructural que se muestra a continuación:





- 5 La presente invención proporciona además un método de preparación para el derivado de pirimidina 2,4-disustituido por la siguiente ruta de síntesis:



- 10 El método para preparar el derivado de pirimidina 2,4-disustituido incluye las siguientes etapas:

1) en la condición alcalina, una materia prima 1 y un haluro se calientan y se hacen reaccionar durante 4-8 h para obtener un producto intermedio 1; el álcali es carbonato de cesio o carbonato de potasio; un disolvente de reacción es uno cualquiera de acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o dioxano; y la materia prima 1 reacciona con el haluro a 60-80 °C;

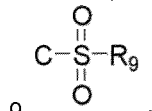
2) bajo la protección de nitrógeno y condición alcalina, el producto intermedio 1 y el compuesto de pirimidina 2,4-disustituido se someten a reacción de Suzuki en presencia de dioxano, agua y etanol para obtener un producto intermedio 2; el álcali es carbonato de sodio o carbonato de potasio; el disolvente de reacción es uno cualquiera de un sistema mixto de dioxano/agua/etanol, un sistema mixto de tolueno/agua y una sistema mixto de 1,2-dicloroetano/agua; la temperatura de reacción es de 80-95 °C; y el tiempo de reacción es de 2-5 h; en donde la cantidad de borato es de 1,3 equivalentes;

3) en la condición alcalina, la materia prima 2 y un compuesto de amino (RNH, concretamente, R₃H o R₄H) se calientan y se hacen reaccionar durante 4-8 h para obtener un producto intermedio 3; el álcali es carbonato de cesio o carbonato de potasio; el disolvente de reacción es uno cualquiera de acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o dioxano; y la temperatura de reacción es de 60-80 °C; en donde la cantidad de la materia prima 2 es de 1,2 equivalentes;

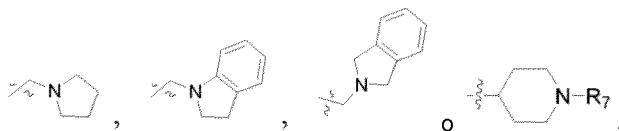
4) en presencia de paladio al 10 %-carbono, el producto intermedio 3 reacciona con hidrato de hidrazina a temperatura ambiente durante horas para obtener un producto intermedio 4; el disolvente de reacción es uno cualquiera de metanol, etanol y tetrahidrofurano; y la temperatura de reacción es de 0-25 °C; en donde el paladio-carbono es la cantidad catalítica; y

5) bajo la protección de nitrógeno y condición alcalina, el producto intermedio 4 y el producto intermedio 2 se someten a reacción de acoplamiento Buchwald-Hartwig para obtener el compuesto representado por la fórmula 1; el álcali es carbonato de cesio o terc-butoxido de potasio; el disolvente de reacción es uno cualquiera de dioxano y tolueno; la temperatura de reacción es de 100-110 °C; y el tiempo de reacción es de 4-6 h; en donde la cantidad del producto intermedio 2 es de 1,2 equivalentes;

en donde, Q es N o CH; Z₂ y Z₃ son, independientemente uno del otro, C, CH o N; Z₁ es N, O, S o C-R₈; y Z₄ es C-R₈



5 R₆ es -H, alquilo C₁~C₁₀, cicloalquilo C₃~C₁₀,



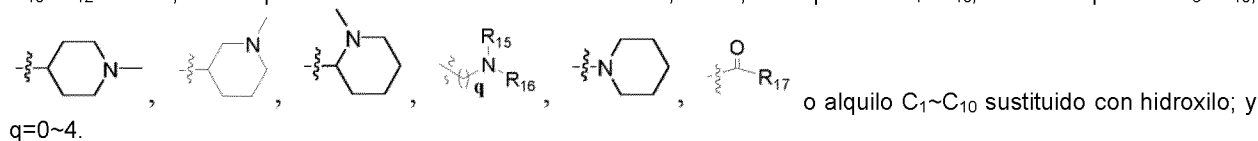
R₇~R₉ son, independientemente uno del otro, -H o alquilo C₁~C₁₀.

10 R₁, R₂ y R₅ son, independientemente uno del otro, -H, halógeno, -OH, -NH₂, -CF₃, alquilo C₁~C₁₀ o alcoxi C₁~C₁₀.

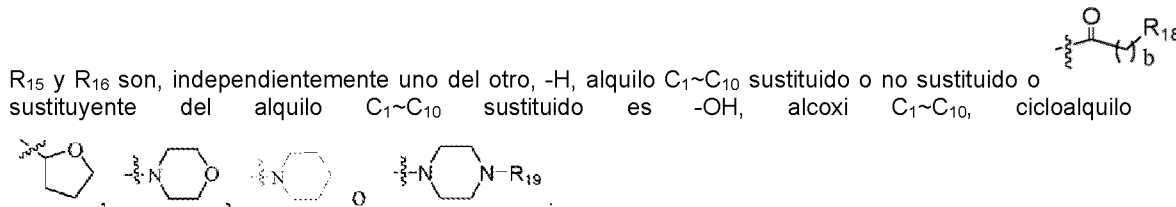
Uno de R₃ o R₄ es

, y el otro de los mismos es -H, halógeno, -OH, -NH₂, -CF₃, alquilo C₁~C₁₀ o alcoxi C₁~C₁₀; y m, n, p, x, y=0~4.

15 R₁₀~R₁₂ son, independientemente uno del otro, -H, alquilo C₁~C₁₀, cicloalquilo C₃~C₁₀,



20 R₁₅ y R₁₆ son, independientemente uno del otro, -H, alquilo C₁~C₁₀ sustituido o no sustituido o sustituyente del alquilo C₁~C₁₀ sustituido es -OH, alcoxi C₁~C₁₀, cicloalquilo C₃~C₁₀,



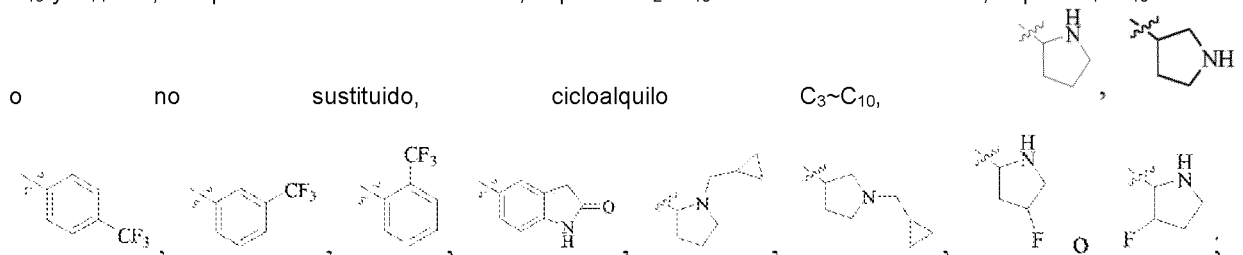
R₁₇ es alqueno C₂~C₁₀ o alquilo C₁~C₁₀ sustituido con hidroxilo.

25 R₁₈ es -CN, -OH o halógeno; y b=0~6.

R₁₉ es -H o alquilo C₁~C₁₀.

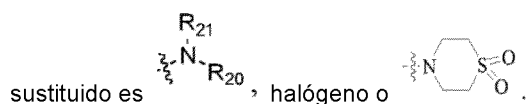
R₁₃ y R₁₄ son, independientemente uno del otro, alqueno C₂~C₁₀ sustituido o no sustituido, alquilo C₁~C₁₀ sustituido

30 o no sustituido, cicloalquilo C₃~C₁₀,



un sustituyente del alqueno C₂~C₁₀ sustituido es

; y un sustituyente del alquilo C₁~C₁₀



R₂₀ y R₂₁ son, independientemente uno del otro, -H o alquilo C₁~C₁₀.

- 5 Los derivados de pirimidina 2,4-disustituídos de la presente invención incluyen un tautómero, un estereoisómero y una mezcla de los mismos en todas las proporciones, así como un compuesto sustituido isotópicamente.

La presente invención proporciona además una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de pirimidina 2,4-disustituido, en donde la formación de sal con ácido significa que la sal se obtiene haciendo reaccionar la base libre del compuesto original con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, de los cuales los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido perclórico; y los ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido acrílico, ácido oxálico, ácido (D) o (L) málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroxibenzoico, ácido γ -hidroxibutírico, ácido metoxibenzoico, ácido ftálico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftaleno-1-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido succínico o ácido malónico.

Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa, dentro del juicio médico razonable, que es adecuado para el contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, reacción alérgica, o similares indebidas, y para proporcionar directa o indirectamente el compuesto de la presente invención o un profármaco del mismo cuando se administra a un sujeto.

La presente invención proporciona además un hidrato farmacéuticamente aceptable del derivado de pirimidina 2,4-disustituido. El término "hidrato" se refiere a un compuesto que se une adicionalmente a agua estequiométrica o no estequiométrica por fuerzas intermoleculares no covalentes.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica farmacéuticamente aceptable del derivado de pirimidina 2,4-disustituido, que es una formulación preparada añadiendo un componente auxiliar farmacéuticamente aceptable a los derivados de pirimidina 2,4-disustituídos, una sal o un hidrato de los mismos. El componente auxiliar incluye ciclodextrina, arginina o meglumina. La ciclodextrina se selecciona de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, (alquil C₁₋₄)- α -ciclodextrina, (alquil C₁₋₄)- β -ciclodextrina, (alquil C₁₋₄)- γ -ciclodextrina, (hidroxil-alquil C₁₋₄)- α -ciclodextrina, (hidroxil-alquil C₁₋₄)- β -ciclodextrina, (carboxi-alquil C₁₋₄)- γ -ciclodextrina, (carboxil-alquil C₁₋₄)- α -ciclodextrina, (carboxil-alquil C₁₋₄)- β -ciclodextrina, (carboxil-alquil C₁₋₄)- γ -ciclodextrina, éter de sacárido de α -ciclodextrina, éter de sacárido de β -ciclodextrina, éter de sacárido de γ -ciclodextrina, sulfobutil éter de α -ciclodextrina, sulfobutil éter de β -ciclodextrina y sulfobutil éter de γ -ciclodextrina. El componente auxiliar también incluye un portador, adyuvante o vehículo médicamente aceptable. La composición farmacéutica farmacéuticamente aceptable también incluye un intercambiador iónico, óxido de aluminio, estearato de aluminio y lecitina; y una sustancia tampón incluye fosfato, glicina, arginina, ácido sórbico, o similares.

La composición farmacéutica puede estar en forma líquida o en forma sólida, en donde la forma líquida puede ser una solución acuosa y la forma sólida puede ser polvos, gránulos, comprimidos o polvos liofilizados. La composición farmacéutica también incluye agua para inyección, solución salina, solución acuosa de glucosa, solución salina para inyección/infusión, glucosa para inyección/infusión, solución de Ringer o solución de Ringer que contiene lactato.

La presente invención proporciona además derivados de pirimidina 2,4-disustituídos, una sal, un hidrato o una composición farmacéutica de los mismos para su uso en la preparación de un inhibidor de JAK2.

La presente invención proporciona además derivados de pirimidina 2,4-disustituídos, una sal, un hidrato o una composición farmacéutica de los mismos para su uso en la preparación de un inhibidor de FLT3.

La presente invención proporciona además derivados de pirimidina 2,4-disustituídos, una sal, un hidrato o una composición farmacéutica de los mismos para su uso en la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de un tumor.

En los usos anteriores, el tumor incluye un tumor sólido y/o un tumor hematológico.

En los usos anteriores, el tumor sólido incluye linfoma, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma linfocítico crónico, linfoma linfoplasmático, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer esofágico, cáncer de cuello, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, cáncer cerebral, linfoma, hiperplasia epidérmica, psoriasis, próstata y combinaciones de los mismos.

En los usos anteriores, el tumor hematológico incluye leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma,

leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia neutrofilica crónica, leucemia aguda de células indiferenciadas, síndrome mielodisplásico, trastorno mielodisplásico, mielofibrosis, mieloma múltiple, mielosarcoma y combinaciones de los mismos.

- 5 La presente invención proporciona además derivados de pirimidina 2,4-disustituidos, una sal, un hidrato o una composición farmacéutica de los mismos para su uso en la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad inmunitaria.

10 En el uso anterior, la enfermedad inmunitaria incluye psoriasis, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondiloartritis anquilopoyética, polimiositis, dermatomiositis (DM), periarteritis nodular (PN) y enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD), lupus eritematoso profundo, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes tipo I y tipo II, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia grave, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Addison, respuesta inmunitaria anómala, artritis, dermatitis y dermatitis por radiación, etc. (especialmente psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico).

- 15 La presente invención proporciona además derivados de pirimidina 2,4-disustituidos, una sal, un hidrato o una composición farmacéutica de los mismos para su uso en la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad inflamatoria.

20 En el uso anterior, la enfermedad inflamatoria incluye enteritis inflamatoria, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad ósea inflamatoria, enfermedad pulmonar inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, hepatitis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), inflamación posoperatoria o postraumática, neumonía, nefritis, meningitis, urocistitis, esofagitis, daño de la mucosa gástrica, meningitis, espondilitis, artritis, dermatitis, neumonía crónica, bronquitis, infarto pulmonar, silicosis, sarcoidosis pulmonar o similares.

- 25 La presente invención proporciona además derivados de pirimidina 2,4-disustituidos, una sal, un hidrato o una composición farmacéutica de los mismos para su uso en la preparación de una inyección oral o intravenosa.

30 Para el propósito de la administración, el compuesto de la presente invención puede administrarse como una sustancia química sin procesar, o formularse en una composición farmacéutica para administración. La composición farmacéutica de la presente invención contiene compuestos de estructuras (I) y (II) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de estructuras (I) y (II) presentes en la composición están presentes en una cantidad eficaz para tratar las enfermedades o trastornos de interés específicos, es decir, una cantidad suficiente para tratar diferentes cánceres y preferiblemente con toxicidad aceptable para los pacientes. La actividad de JAK2 y/o FLT3 en los compuestos de las estructuras (I) y (II) pueden determinarla los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en los siguientes ejemplos. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la concentración y dosificación apropiadas.

35 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en forma pura o en forma de una composición farmacéutica adecuada mediante un modo aceptable de administración de un agente activo para uso similar. La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse combinando el compuesto de la presente invención con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado, y el compuesto de la presente invención y el portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado puede formularse en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, suspensiones, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las vías de administración típicas de tales composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. Como se usa en el presente documento, el término parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, intramuscular, intratorácica o técnicas de infusión. La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para permitir que los principios activos contenidos en la misma estén biodisponibles cuando la composición se adapte a los pacientes. La composición administrada a un sujeto o paciente puede adoptar la forma de una o más unidades de dosificación, por ejemplo, en donde el comprimido puede ser una única unidad de dosificación, y el recipiente del compuesto de la presente invención en forma de aerosol puede llevar múltiples unidades de dosificación. El método exacto para preparar tales formas de dosificación se conoce o resulta obvio para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000).

40 En cualquier caso, la composición administrada contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se usa para tratar enfermedades o trastornos de interés según las enseñanzas de la presente invención.

45 La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en forma sólida o líquida. En un aspecto, el portador está en forma de partículas, de modo que la composición esté en forma de, por ejemplo, comprimidos o polvos, y el portador puede ser líquido, en donde la composición es, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol,

por ejemplo, que está destinada a la administración por inhalación.

Cuando está destinada a la administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, que incluye formas semisólida, semilíquida, de suspensión y gel, como se reconoce en el presente documento.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en forma de polvos, gránulos, comprimidos sometidos a compresión, píldoras, cápsulas, gomas de mascar, formulaciones de obleas, o similares. Tal composición sólida contiene normalmente uno o más diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, la composición sólida puede ser uno o más de los siguientes componentes: aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina), excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa o dextrina), disgregantes (por ejemplo, ácido alginico, alginato de sodio, Primogel y almidón de maíz), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio o aceite vegetal hidrogenado), deslizantes (por ejemplo, sílice coloidal), edulcorantes (por ejemplo, sacarosa o sacarina), agentes aromatizantes (por ejemplo, menta piperita, salicilato de metilo o esencia naranja) y colorantes.

La composición farmacéutica en forma de cápsulas, tales como cápsulas de gelatina, puede contener un portador líquido tal como polietilenglicol o aceite además de las sustancias anteriores.

La composición farmacéutica puede estar en forma líquida, tal como agente de ácido, jarabe, solución, emulsión o suspensión. A modo de dos ejemplos, el líquido puede estar destinado a la administración oral o a la administración por inyección. Cuando está destinado a la administración oral, la composición preferida contiene uno o más de un edulcorante, un conservante, tinte/colorante y odorante además del compuesto de la presente invención. La composición que va a administrarse por inyección puede incluir uno o más de un tensioactivo, un conservante, un agente humectante, un dispersante, un agente de suspensión, un tampón, un estabilizador y un agente isotónico.

La composición líquida de la presente invención, ya sea una solución, una suspensión u otras formas similares, puede incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles (por ejemplo, agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina normal, solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico), aceites fijos (por ejemplo, monoglicéridos o diacilglicéridos sintéticos, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otros disolventes que pueden servir como disolvente o agente de suspensión), agentes antibacterianos (por ejemplo, alcohol bencílico o p-hidroxibenzoato de metilo), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico o bisulfito de sodio), agentes quelantes (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético), tampones (por ejemplo, acetato, citrato o fosfato) y agentes para ajustar la tensión (por ejemplo, cloruro de sodio o glucosa). Las preparaciones parenterales pueden encapsularse en ampollas, jeringas o viales desechables hechos de vidrio multidosis o tasa. La solución salina normal es el adyuvante preferido. La composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

La composición farmacéutica líquida de la presente invención destinada a la administración parenteral u oral debe contener una cierta cantidad del compuesto de la presente invención para que pueda obtenerse una dosis adecuada.

La composición farmacéutica de la presente invención está destinada a la administración tópica por adelantado, en cuyo caso el portador puede contener adecuadamente una solución, una emulsión, un suavizante o una matriz de gel. Por ejemplo, la matriz puede contener uno o más de los siguientes ingredientes: vaselina, lanolina, polietilenglicol, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, emulsionantes y estabilizantes. La composición farmacéutica puede contener espesantes para aplicación tópica. Si está destinado a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

La composición farmacéutica de la presente invención está destinada a la administración rectal, por ejemplo, en forma de supositorio, que se funde y libera el fármaco en el recto. La composición para administración rectal puede contener una matriz que contiene aceite como excipiente no irritante adecuado. La matriz incluye, pero no se limita a, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica de la presente invención puede incluir diversos materiales que cambian la forma física de las formas de dosificación sólidas o líquidas. Por ejemplo, la composición puede incluir un material que forma un recubrimiento alrededor del principio activo. El material que forma el recubrimiento es normalmente inerte y puede seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros materiales de recubrimiento entérico. Alternativamente, el principio activo puede envasarse en cápsulas de gelatina.

La composición farmacéutica de la presente invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la presente invención y, por lo tanto, contribuye a la administración del compuesto. Los reactivos adecuados que pueden desempeñar un papel en este aspecto incluyen anticuerpos monoclonales o policlonales, proteína o liposomas.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una variedad de sistemas que van desde los de naturaleza coloidal hasta los que consisten en envasado presurizado. El suministro puede realizarse mediante gas licuado o presurizado o mediante un sistema de bomba adecuado para dispensar el principio activo. El aerosol en el

compuesto de la presente invención puede suministrarse en forma de una sola fase, sistemas bifásicos o trifásicos para administrar el principio activo. El aerosol suministrado incluye los recipientes, accionadores, válvulas, subrecipientes o similares necesarios, que pueden formar una caja de medicamentos. Los expertos en la técnica pueden determinar el aerosol preferido sin experimentación excesiva.

La presente invención proporciona además derivados de pirimidina 2,4-disustituidos, una sal, hidratos o una composición farmacéutica de los mismos para su uso en la preparación de una preparación oral o intravenosa. La preparación oral o intravenosa incluye al menos los derivados de pirimidina 2,4-disustituidos, una sal, un hidrato o una composición farmacéutica de los mismos, y cualquier excipiente y/o adyuvante.

El derivado de pirimidina 2,4-disustituido proporcionado por la presente invención puede usarse como un inhibidor de quinasa con dianas funcionales dobles de JAK2 y FLT3, o un inhibidor de quinasa con dianas funcionales independientes de JAK2 o FLT3, proporcionando así una nueva opción para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de tumores, enfermedades inflamatorias y enfermedades inmunitarias.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es el experimento de inmunotransferencia de tipo Western del compuesto preferido CLJ-52.

La figura 2 es el experimento farmacodinámico *in vivo* del compuesto preferido CLJ-52; figura 2 (A) actividad antitumoral de CLJ-52 en modelo de xenotrasplante de MV4-11; (B) peso tumoral de cada ratón el día 14; (C) CLJ-52 de ratones con xenotrasplante de leucemia de MV4-11 se tolera bien y no tiene ningún efecto adverso sobre el peso corporal; (D) actividad antitumoral de CLJ-52 en modelo de xenotrasplante de SET-2; (E) peso tumoral de cada ratón el día 14; (F) CLJ-52 de ratones con xenotrasplante se tolera bien y no tiene ningún efecto adverso sobre el peso corporal.

La figura 3 es la investigación del período de supervivencia del compuesto preferido CLJ-52.

La figura 4 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44a.

La figura 5 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44b.

La figura 6 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44c.

La figura 7 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44d.

La figura 8 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44e.

La figura 9 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44f.

La figura 10 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44g.

La figura 11 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44i.

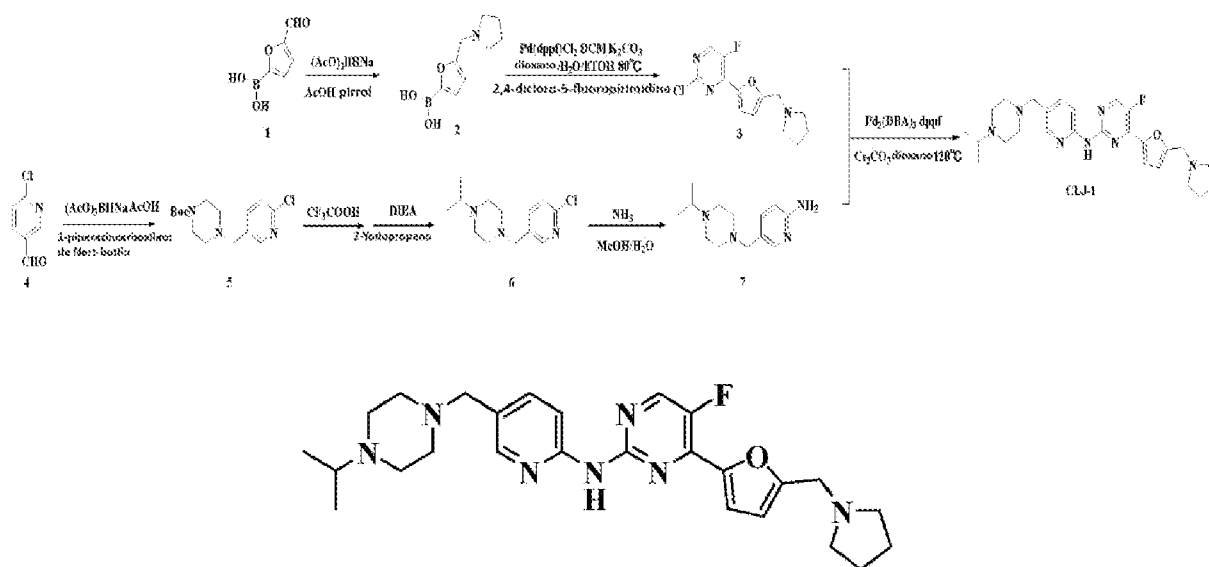
La figura 12 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44k.

La figura 13 muestra el patrón de XRD del producto del ejemplo 44l.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los compuestos CLJ-1 a CLJ-17, CLJ-19 a CLJ-35, CLJ-40, CLJ-54, CLJ-55, CLJ-76 a CLJ-90, CLJ-93 a CLJ-99 no son según la presente invención.

Ejemplo 1 Preparación de 5-fluoro-N-(5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-4-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)furano-2-il)pirimidin-2-amina (CLJ-1)



CLJ-1

Etapla 1: Preparación de ácido 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furanborónico (compuesto representado por la fórmula 2)

- 5 Disolver ácido 5-formilfuran-2-borónico (14 g, 100 mmol), ácido acético glacial (0,6 g, 10 mmol) y pirrol (6,7 g, 100 mmol) en diclorometano (200 ml) y añadir triacetoxiborohidruro de sodio (43 g, 200 mmol) a una botella de reacción varias veces a temperatura ambiente. A continuación, agitar durante la noche, lavar la solución de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) dos veces, concentrar a presión reducida para eliminar el disolvente, batir con etil éter, agitar a temperatura ambiente durante 30 min y filtrar a presión reducida para obtener el compuesto representado por la fórmula 2.

Etapla 2: Preparación de 2-cloro-5-fluoro-4-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)furan-2-il)pirimidina (compuesto representado por la fórmula 3)

- 15 Añadir el compuesto representado por la fórmula 2 (1,9 g, 10 mmol), 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,7 g, 10 mmol), carbonato de potasio (3,4 g, 25 mmol) y dppf (Pd_2Cl_2) (0,75 g, 1 mmol) a un matraz de tres bocas de 250 ml, añadir dioxano/etanol/agua = 7:3:4 (70 ml en total) como disolvente, reemplazar el nitrógeno tres veces y transferir a un baño de aceite a 85 °C para reaccionar durante 2 h. Después de la reacción, concentrar la solución de reacción hasta sequedad, y separar la muestra mixta mediante una columna de gel de sílice para obtener el compuesto representado por la fórmula 3, que es un sólido blanquecino.

Etapla 3: Preparación de 5-(4-Boc-piperazin-1-ilmetil)-2-cloropiridina (compuesto representado por la fórmula 5)

- 25 Usando el mismo método que en la etapa 1, excepto que se usó 2-cloro-5-piridincarboxaldehído en lugar de ácido 5-formilfuran-2-borónico, y se usó Boc piperazina en lugar de pirrol para obtener el compuesto representado por la fórmula 5.

Etapla 4: Preparación de 5-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-2-cloropiridina (compuesto representado por la fórmula 6)

- 30 Disolver el compuesto representado por la fórmula 5 (3,2 g, 10 mmol) en diclorometano (50 ml), añadir ácido trifluoroacético (5 ml), agitar a temperatura ambiente durante 2 h, concentrar a presión reducida para eliminar el disolvente y después añadir los disolventes acetonitrilo (50 ml), N,N-diisopropiletilamina (3,2 g, 25 mmol) y 2-yodopropano (2,6 g, 15 mmol) en una botella de reacción secuencialmente, y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después de la reacción, concentrar la solución de reacción a presión reducida, después, batir la solución concentrada con etil éter, agitar a temperatura ambiente durante 30 min y filtrar a presión reducida para obtener el compuesto representado por la fórmula 6.

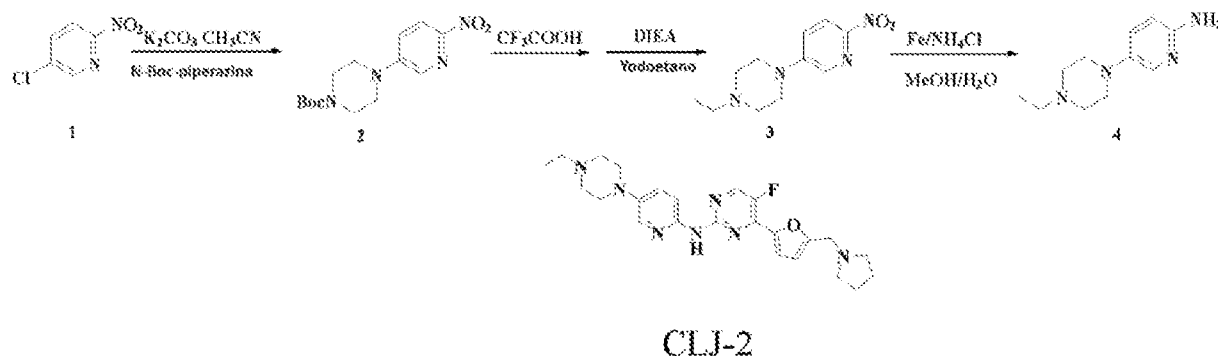
Etapla 5: Preparación de 5-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-2-aminopiridina (compuesto representado por la fórmula 7)

- 40 Añadir el compuesto representado por la fórmula 6 (2,5 g, 10 mmol) y agua amoniacal (150 ml, 25 %-28 % de agua amoniacal industrial) a un reactor de alta presión, sellar el sistema, insertar un termómetro, ajustar la temperatura a 130 °C, reaccionar durante 4 h y luego enfriar hasta temperatura ambiente. Filtrar la suspensión de reacción directamente, y enjuagar la torta del filtro con etil éter para obtener el compuesto representado por la fórmula 7.

Etapa 6: Preparación de CLJ-1

Añadir el compuesto representado por la fórmula 7 (2,4 g, 10 mmol), el compuesto representado por la fórmula 3 (3,4 g, 12 mmol), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (0,45 g, 0,5 mmol), dppf (0,9 g, 1 mmol) y carbonato de cesio (8,2 g, 25 mmol) a un matraz de tres bocas de 250 ml, añadir dioxano (100 ml en total) como disolvente, reemplazar el nitrógeno tres veces y transferir a un baño de aceite a 100 °C para reaccionar durante 3 h. Después de la reacción, concentrar la solución de reacción hasta sequedad y separar la muestra mixta mediante una columna de gel de sílice para obtener el compuesto CLJ-1, que es un sólido blanquecino. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,96 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 3H), 2,63 (s, 7H), 1,73 (h, $J = 3,2$ Hz, 4H), 1,23 - 0,95 (m, 6H). HRMS (ESI), m/z : 480,2803 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2 Preparación de 5-fluoro-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-4-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)furano-2-il)pirimidin-2-amina (CLJ-2)



El método de síntesis de la pirimidina en el compuesto CLJ-2 fue como el del ejemplo 1, con la amina aromática sintetizada de la siguiente manera:

Etapa 1: 5-(4-Boc-piperazin-1-il)-2-nitropiridina (preparación del compuesto representado por la fórmula 2)

Disolver 5-cloro-2-nitropiridina (3,2 g, 20 mmol) y Boc piperazina (4,9 g, 20 mmol) en acetonitrilo (75 ml), añadir carbonato de potasio (6,9 g, 50 mmol) y reaccionar en un baño de aceite a 80 °C durante 3 h. Después de la reacción, filtrar, concentrar el filtrado, batir con etil éter durante 30 min y filtrar a presión reducida para obtener el compuesto representado por la fórmula 2.

Etapa 2: 5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-nitropiridina (preparación del compuesto representado por la fórmula 3)

Usando el mismo método de síntesis que en la etapa 4 en el ejemplo 1, excepto que se usó yodoetano en lugar de 2-yodopropano para obtener el compuesto representado por la fórmula 3.

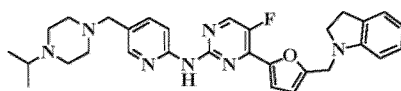
Etapa 3: 5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-aminopiridina (preparación del compuesto representado por la fórmula 4)

Añadir el compuesto representado por la fórmula 3 (2,4 g, 10 mmol) a metanol/agua = 2:1 (30 ml en total), y añadir polvo de hierro reducido (1,7 g, 30 mmol) y cloruro de amonio (1,7 g, 30 mmol) para reaccionar en un baño de aceite a 80 °C durante 2 h. Después de la reacción, inmediatamente filtrar y añadir agua (40 ml), extraer con diclorometano (50 ml) dos veces, a continuación, concentrar la fase orgánica, batir con etil éter durante 30 min y filtrar a presión reducida para obtener el compuesto representado por la fórmula 4.

Etapa 4: Preparación de CLJ-2

Usando el mismo método de síntesis que en el ejemplo 1, excepto que se usó 5-(4-etilpiperazin-1-il)-2-aminopiridina en lugar de 5-(4-isopropilpiperazin-1-ilmetil)-2-aminopiridina en la etapa 6 para obtener el producto final CLJ-2. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,64 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,2, 3,1$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,12 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,04 (t, $J = 1$ Hz, 3H). HRMS (ESI), m/z : 452,2490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

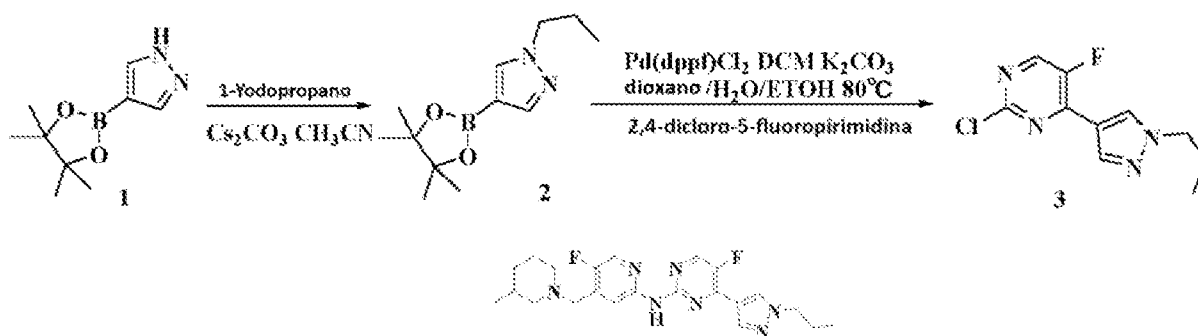
Ejemplo 3 Preparación de 5-fluoro-4-(5-(dihidroindol-1-ilmetil)furan-2-il)-N-(5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (CLJ-3)



CLJ-3

Usando el mismo método de síntesis que en el ejemplo 1, excepto que se usó indolina en lugar de pirrol en la etapa 1 para obtener el producto final CLJ-3. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,92 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,49 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,92 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,40 (d, $J = 25,5$ Hz, 8H), 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). m/z : 528,2811 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4 Preparación de 5-fluoro-N-(5-fluoro-4-((3-metilpiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-propil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-4)



CLJ-4

El método de síntesis de la amina aromática en el compuesto CLJ-4 fue parcialmente el mismo que en el ejemplo 1, excepto que se usó 2-cloro-5-fluoro-4-piridincarboxaldehído en lugar de 2-cloro-5-piridincarboxaldehído, y se usó 3-metilpiperidina en lugar de Boc piperazina en la etapa 3, con la pirimidina en el compuesto sintetizada de la siguiente manera.

Etapas 1: Síntesis de éster de pinacol del ácido 1-propilpirazol-4-borónico (compuesto representado por la fórmula 2)

Añadir éster de pinacol del ácido 4-borónico (1,9 g, 10 mmol), 1-yodopropano (3,4 g, 20 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmol) a acetonitrilo (50 ml) y reaccionar en un baño de aceite a 80 °C durante 2 h. Después de la reacción, inmediatamente filtrar y concentrar el filtrado para obtener el compuesto representado por la fórmula 2.

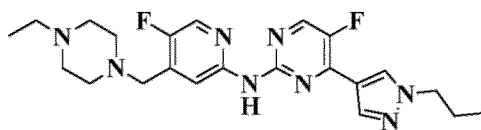
Etapas 2: Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-4-(1-propil-1H-pirazol-4-il)pirimidina (compuesto representado por la fórmula 3)

El compuesto representado por la fórmula 3 se obtuvo por el mismo método de síntesis que en la etapa 2 en el ejemplo 1. ^1H -RMN (500 MHz, $\text{cloroformo}-d$) δ : 8,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,14 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,88 (qt, $J = 8,0, 7,0$ Hz, 2H), 0,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Etapas 3: Compuesto CLJ-4

El producto final CLJ-4 se obtuvo por el mismo método de síntesis que en la etapa 6 en el ejemplo 1. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,21 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,48 (dd, $J = 56,7, 32,0$ Hz, 4H), 8,17 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,42 (d, $J = 34,0$ Hz, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,40 - 2,16 (m, 5H), 1,77 (d, $J = 58,3$ Hz, 6H), 1,07 (s, 1H), 0,96 - 0,75 (m, 5H). m/z : 428,2287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

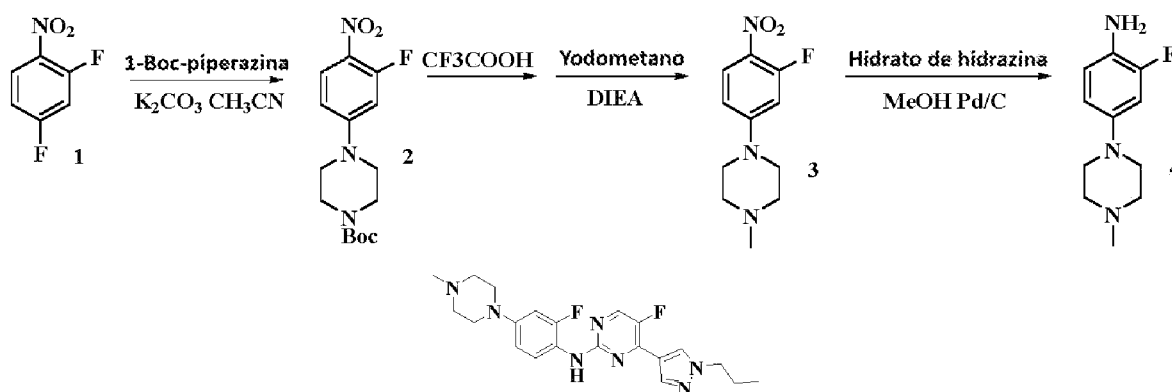
Ejemplo 5 Preparación de 5-fluoro-N-(5-fluoro-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-propil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-5)



CLJ-5

El método de síntesis de la amina aromática en el compuesto CLJ-5 fue parcialmente el mismo que en el ejemplo 1, excepto que se usó 2-cloro-5-fluoro-4-piridincarboxaldehído en lugar de 2-cloro-5-piridincarboxaldehído y se usó yodoetano en lugar de 2-yodopropano en la etapa 3; el método de síntesis de la pirimidina en el compuesto CLJ-5 fue el mismo que en el ejemplo 4; luego se obtuvo el producto final CLJ-5. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,02 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 4,0 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,43 (s, 7H), 3,18 - 2,97 (m, 6H), 2,34 (s, 4H), 1,85 (h, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). *m/z*: 443,2405 [M+H]⁺.

Ejemplo 6 Preparación de 5-fluoro-N-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-6)



CLJ-6

El método de síntesis de la pirimidina en el compuesto CLJ-6 fue el mismo que en el ejemplo 4, con la amina aromática sintetizada de la siguiente manera.

Etapla 1: Síntesis de (4-Boc-piperazin-1-il)-2-fluoronitrobenzene (compuesto representado por la fórmula 2)

Añadir 2,4-difluoronitrobenzene (3,2 g, 20 mmol), Boc piperazina (4,9 g, 20 mmol) y carbonato de potasio (6,9 g, 50 mmol) a acetonitrilo (75 ml) y reaccionar en un baño de aceite a 80 °C durante 2 h. Después de la reacción y el enfriamiento de la solución de reacción, filtrar y concentrar el filtrado para obtener el compuesto representado por la fórmula 2.

Etapla 2: Síntesis de (4-metilpiperazin-1-il)-2-fluoronitrobenzene (compuesto representado por la fórmula 3)

Usando el mismo método de síntesis que en la etapa 4 en el ejemplo 1, excepto que se usó yodometano en lugar de 2-yodopropano para obtener el compuesto representado por la fórmula 3.

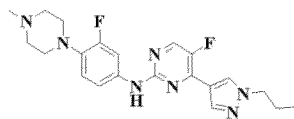
Etapla 3: Síntesis de (4-metilpiperazin-1-il)-2-fluoroanilina (compuesto representado por la fórmula 4)

Añadir el compuesto representado por la fórmula 3 (2,39 g, 10 mmol) y Pd/C (0,5 g, 10 %) a metanol (30 ml), lentamente hacer gotear hidrato de hidrazina (0,6 g, 10 mmol) bajo protección de nitrógeno, y agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la reacción, filtrar y concentrar el filtrado, batir con etil éter durante 30 min y filtrar a presión reducida para obtener el compuesto representado por la fórmula 4.

Etapla 4: Síntesis del compuesto CLJ-6

Usando el mismo método de síntesis que en la etapa 6 en el ejemplo 1 para obtener el producto final, se obtuvo CLJ-6. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,71 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 4,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,37 (dd, *J* = 12,7, 6,0 Hz, 5H), 3,11 (s, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,84 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). *m/z*: 414,2152 [M+H]⁺.

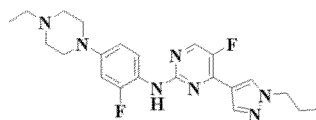
Ejemplo 7 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-7)



CLJ-7

Usando el mismo método que en el ejemplo 6, excepto que se usó 3,4-difluoronitrobenzoceno en lugar de 2,4-difluoronitrobenzoceno para obtener el producto final CLJ-7. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,70 (s, 2H), 8,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 15,3, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,53 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,23 (dd, *J* = 12,6, 9,5 Hz, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,85 (h, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). *m/z*: 414,2156 [M+H]⁺.

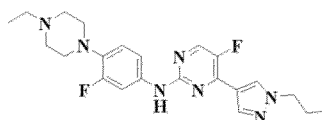
Ejemplo 8 Preparación de 5-fluoro-N-(2-fluoro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-8)



CLJ-8

Usando el mismo método que en el ejemplo 6, excepto que se usó 2-yodoetano en lugar de yoduro de metilo para obtener el producto final CLJ-8. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 4,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,03 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). *m/z*: 428,2286 [M+H]⁺.

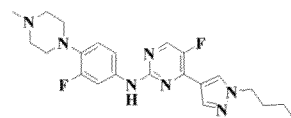
Ejemplo 9 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-9)



CLJ-9

Usando el mismo método que en el ejemplo 8, excepto que se usó 3,4-difluoronitrobenzoceno en lugar de 2,4-difluoronitrobenzoceno para obtener el producto final CLJ-9. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,70 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 15,3, 2,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,27 - 3,13 (m, 4H), 3,07 - 2,97 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,85 (h, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). *m/z*: 428,2280 [M+H]⁺.

Ejemplo 10 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-butil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-10)

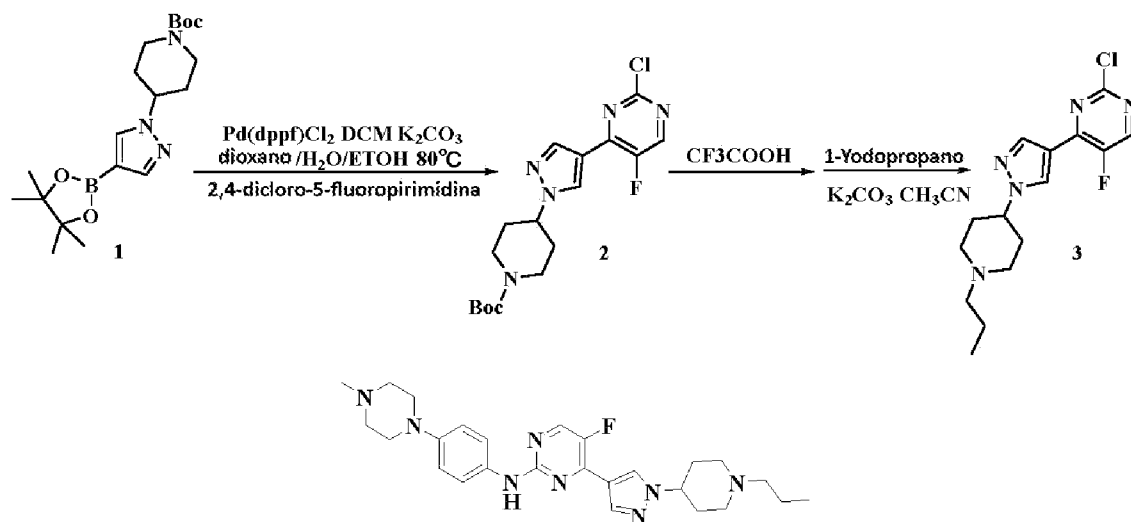


CLJ-10

Usando el mismo método que en el ejemplo 7, excepto que se usó 1-bromobutano en lugar de 1-yodopropano para obtener el producto final CLJ-10. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,60 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 39,3 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H),

7,56 (dd, $J = 75,5, 11,9$ Hz, 2H), 7,00 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,96 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,99 - 1,61 (m, 2H), 1,47 - 1,15 (m, 2H), 1,08 - 0,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). m/z: 428,2290 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11 Preparación de 5-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-11)



CLJ-11

El método de síntesis de la amina aromática en el compuesto CLJ-11 fue el mismo que en el ejemplo 6, excepto que se usó 4-fluoronitrobenceno en lugar de 2,4-difluoronitrobenceno; con la pirimidina sintetizada de la siguiente manera.

Etapas 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxílico (compuesto representado por la fórmula 2)

Usando el mismo método de síntesis que en la etapa 2 en el ejemplo 1, excepto que se usó éster de pinacol del ácido 1-(N-BOC-piperidina-4-il)pirazol-4-borónico en lugar de ácido 5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furarbónico.

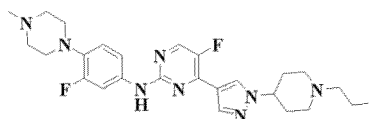
Etapas 2: Preparación de 2-cloro-5-fluoro-4-(1-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidina (compuesto representado por la fórmula 3)

Usando el mismo método de síntesis que en la etapa 4 en el ejemplo 1, excepto que se usó 1-yodopropano en lugar de 2-yodopropano para obtener el compuesto representado por la fórmula 3.

Etapas 3: Preparación del compuesto CLJ-11

El producto final CLJ-11 se obtuvo usando el mismo método de síntesis que en la etapa 6 en el ejemplo 1. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 8,40 (dd, $J = 22,5, 2,4$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 4,31 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,06 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,96 (dd, $J = 8,3, 3,6$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 - 1,93 (m, 6H), 1,46 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). m/z: 479,2964 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-12)

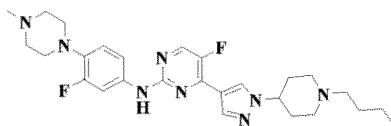


CLJ-12

Usando el mismo método que en el ejemplo 11, excepto que se usó 3,4-difluoronitrobenceno en lugar de 4-fluoronitrobenceno para obtener el producto final CLJ-12. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,61 (s, 1H), 8,50 (d, $J =$

2,9 Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 15,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,30 (h, $J = 7,6, 6,4$ Hz, 1H), 3,09 - 2,82 (m, 6H), 2,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,25 (d, $J = 21,7$ Hz, 5H), 2,03 (t, $J = 8,8$ Hz, 6H), 1,46 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). m/z : 497,2868 $[M+H]^+$.

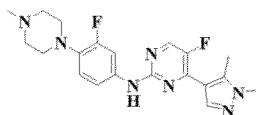
- 5 Ejemplo 13 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-(1-butilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-13)



CLJ-13

- 10 Usando el mismo método de síntesis que en el ejemplo 12, excepto que se usó 1-bromobutano en lugar de 1-yodopropano para obtener el producto final CLJ-13. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,61 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 43,4$ Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 0H), 4,30 (s, 0H), 3,18 - 2,72 (m, 6H), 2,47 (s, 5H), 2,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,01 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,43 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,31 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). m/z : 511,3035 $[M+H]^+$.

- 15 Ejemplo 14 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-(1-butilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-14)

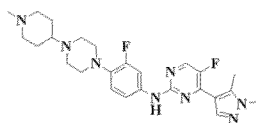


CLJ-14

- 20 El método de síntesis de la amina aromática en el compuesto CLJ-14 fue el mismo que en el ejemplo 13, y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 5, excepto que se usó éster de pinacol del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-borónico en lugar de éster de pinacol del ácido 1-propil pirazol-4-borónico. El método de síntesis del compuesto CLJ-14 fue el mismo que en la etapa 6 en el ejemplo 1. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,45 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 79,1, 3,5$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,95 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). m/z : 400,1987 $[M+H]^+$.

- 25 Ejemplo 15 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperidin-1-il)piperazin-1-il)fenil)-4-(1-(1-butilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-15)

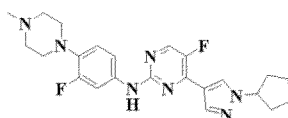
- 30 Usando el mismo método que en el ejemplo 14, excepto que se usó 4-(4-metilpiperidin-1-il)piperazina en lugar de 4-metilpiperazina para obtener el producto final CLJ-15. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,44 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 15,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 - 3,20 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,39 - 2,22 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,82 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,55 (qd, $J = 12,0, 3,8$ Hz, 2H). m/z : 483,2726 $[M+H]^+$.



CLJ-15

- 35 Usando el mismo método que en el ejemplo 14, excepto que se usó 4-(4-metilpiperidin-1-il)piperazina en lugar de 4-metilpiperazina para obtener el producto final CLJ-15. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,44 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 15,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 - 3,20 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,39 - 2,22 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,82 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,55 (qd, $J = 12,0, 3,8$ Hz, 2H). m/z : 483,2726 $[M+H]^+$.

- 40 Ejemplo 16 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-16)

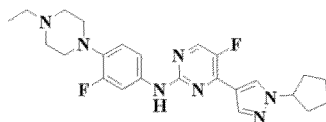


CLJ-16

Usando el mismo método de síntesis que en el ejemplo 7, excepto que se usó bromociclopentano en lugar de 1-

bromopropano para obtener el producto final CLJ-16. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,61 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 48,4, 2,4 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,87 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,34 - 2,04 (m, 5H), 1,97 (dq, J = 13,8, 6,9 Hz, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,67 (qq, J = 9,9, 6,7, 5,0 Hz, 2H). m/z : 440,2398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

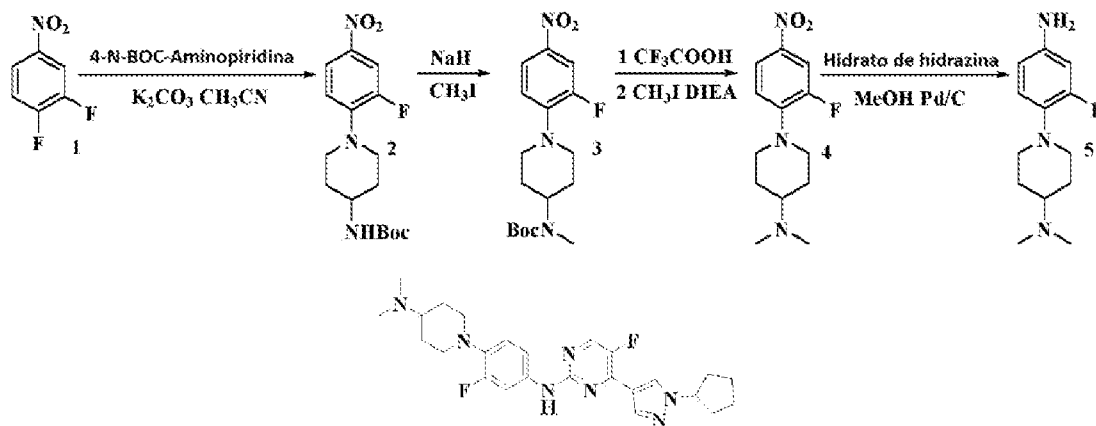
Ejemplo 17 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-17)



CLJ-17

Usando el mismo método de síntesis que en el ejemplo 9, excepto que se usó bromociclopentano en lugar de 1-bromopropano para obtener el producto final CLJ-17. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,44 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 3 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 4,87 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,53 (s, 4H), 2,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (dq, J = 12,8, 6,8 Hz, 2H), 1,97 (dq, J = 13,7, 7,0 Hz, 2H), 1,83 (qd, J = 11,5, 9,8, 5,0 Hz, 2H), 1,68 (dtd, J = 12,2, 7,7, 3,5 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H). m/z : 454,2459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-18)



CLJ-18

El método de síntesis de la pirimidina en el compuesto CLJ-18 fue el mismo que en el ejemplo 17; y la amina aromática se sintetizó de la siguiente manera:

Etapas 1: Preparación de 3-fluoro-4-(4-Boc-aminopiperidin-1-il)nitrobenceno (compuesto representado por la fórmula 2)

Usando el mismo método que en la etapa 1 en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-Boc-aminopiperidina en lugar de Boc piperazina para obtener el compuesto representado por la fórmula 2.

Etapas 2: Preparación de 3-fluoro-4-(4-Boc-metilaminopiperidin-1-il)nitrobenceno (compuesto representado por la fórmula 3)

Añadir el compuesto representado por la fórmula 2 (3,4 g, 10 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml), añadir lentamente hidruro de sodio (0,36 g, 15 mmol) a 0 °C, agitar durante 10 min, añadir lentamente gota a gota yoduro de metilo (2,1 g, 15 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la reacción, extinguir con agua (50 ml), extraer con diclorometano (50 ml), concentrar con fase orgánica, batir con etil éter durante 30 min y filtrar a presión reducida para obtener el compuesto representado por la fórmula 3.

Etapas 3: Preparación de 3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)nitrobenceno (compuesto representado por la fórmula 4)

Usando el mismo método que en la etapa 4 en el ejemplo 1, excepto que se usó yodometano en lugar de 2-yodopropano para obtener el compuesto representado por la fórmula 4.

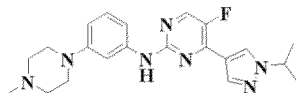
5 Etapa 4: Preparación de 3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)anilina (compuesto representado por la fórmula 5)

El compuesto representado por la fórmula 5 se obtuvo usando el mismo método que en la etapa 3 en el ejemplo 6.

Etapa 5: Síntesis del compuesto CLJ-18

10 El producto final CLJ-18 se obtuvo usando el mismo método que en la etapa 6 en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,40 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 4,68 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (dd, *J* = 6,8, 4,1 Hz, 9H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 7H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H). *m/z*: 468,2610 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 19 Preparación de 5-fluoro-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-19)

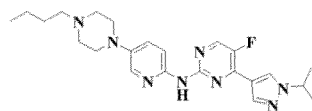


20 CLJ-19

El método de síntesis de la pirimidina en CLJ-19 fue el mismo que en el ejemplo 6, excepto que se usó 2-yodopropano en lugar de 1-yodopropano y se usó 3-fluoronitrobenzo en lugar de 2,4-difluoronitrobenzo para obtener el producto final CLJ-19. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,41 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,66 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,14 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). *m/z*: 396,2238 [M+H]⁺.

Ejemplo 20 Preparación de 5-fluoro-N-(5-(4-butilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-20)

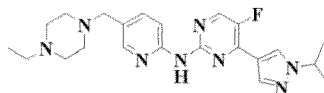
30 El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-20 fue parcialmente el mismo que en el ejemplo 2, excepto que se usó 1-bromobutano en lugar de yodoetano, y el método de síntesis de la pirimidina fue parcialmente el mismo que en el ejemplo 19, luego se obtuvo el producto final CLJ-20. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,45 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 4,67 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 4H), 2,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 8H), 1,32 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). *m/z*: 449,2495 [M+H]⁺.



CLJ-20

El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-20 fue parcialmente el mismo que en el ejemplo 2, excepto que se usó 1-bromobutano en lugar de yodoetano, y el método de síntesis de la pirimidina fue parcialmente el mismo que en el ejemplo 19, luego se obtuvo el producto final CLJ-20. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,45 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 4,67 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 4H), 2,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 8H), 1,32 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). *m/z*: 449,2495 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 21 Preparación de 5-fluoro-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-21)

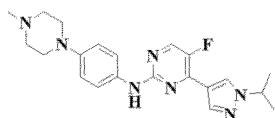


CLJ-21

45 El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-21 fue el mismo que en el ejemplo 3, excepto que se usó yodoetano en lugar de 2-yodopropano, y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 20 para obtener el producto final CLJ-21. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,71 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 47,7 Hz, 2H), 8,36 - 7,94 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,35 (d, *J* = 29,6 Hz, 9H), 1,48 (s, 6H), 0,98 (s, 3H). *m/z*: 425,2496 [M+H]⁺.

50

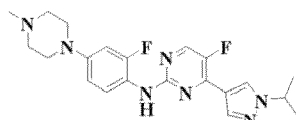
Ejemplo 22 Preparación de 5-fluoro-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-22)



CLJ-22

El método de síntesis de la amina aromática en el compuesto CLJ-22 fue el mismo que en el ejemplo 6, excepto que se usó 4-fluoronitrobenceno en lugar de 2,4-difluoronitrobenceno; y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 19. El producto final CLJ-22 se obtuvo acoplando arilamina y pirimidina usando el mismo método que en la etapa 6 en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,31 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 4,67 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). *m/z*: 396,2236 [M+H]⁺.

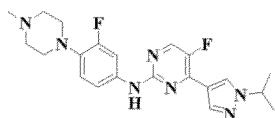
Ejemplo 23 Preparación de 5-fluoro-N-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-23)



CLJ-23

Usando el mismo método que en el ejemplo 22, excepto que se usó 2,4-difluoronitrobenceno en lugar de 4-fluoronitrobenceno para obtener el producto final CLJ-23. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,74 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 4,68 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,37 - 3,19 (m, 4H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,38 (s, 4H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). *m/z*: 414,2160 [M+H]⁺.

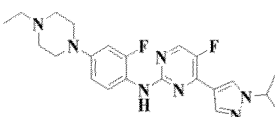
Ejemplo 24 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-24)



CLJ-24

Usando el mismo método que en el ejemplo 23, excepto que se usó 3,4-difluoronitrobenceno en lugar de 2,4-difluoronitrobenceno para obtener el producto final CLJ-24. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,70 (s, 2H), 8,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 15,3, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,67 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,60 - 2,96 (m, 9H), 2,35 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). *m/z*: 414,2166 [M+H]⁺.

Ejemplo 25 Preparación de 5-fluoro-N-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-25)

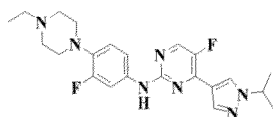


CLJ-25

El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-25 fue el mismo que en el ejemplo 6, excepto que se usó yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo; y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 19. El producto final CLJ-25 se obtuvo acoplando arilamina y pirimidina usando el mismo método que en la etapa 6 en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,47 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (s,

1H), 8,19 (dd, $J = 9,0, 6,1$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,67 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 6H), 3,02 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,35 (s, 5H), 1,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). m/z: 428,2286 $[M+H]^+$.

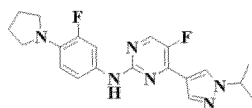
- 5 Ejemplo 26 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-26)



CLJ-26

- 10 Usando el mismo método que en el ejemplo 25, se usó 3,4-difluoronitrobenceno en lugar de 2,4-difluoronitrobenceno para obtener el producto final CLJ-26. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,71 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 10,0, 8,8$ Hz, 1H), 4,67 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,20 (ddt, $J = 18,0, 12,4, 8,5$ Hz, 4H), 3,10 - 2,96 (m, 2H), 2,39 - 2,31 (m, 3H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). m/z: 428,2280 $[M+H]^+$.

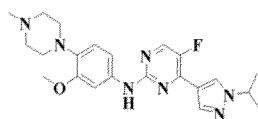
- 15 Ejemplo 27 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropilpirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-27)



CLJ-27

- 20 El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-27 fue el mismo que en el ejemplo 7, excepto que se usó pirrolidina en lugar de Boc piperazina; y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 19. El producto final CLJ-27 se obtuvo acoplando arilamina y pirimidina usando el mismo método que en la etapa 6 en el ejemplo 1.
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,44 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 16,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 10,4, 8,8$ Hz, 1H), 4,66 (h, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 9,6, 3,2$ Hz, 4H), 1,94 - 1,82 (m, 4H), 1,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). m/z: 385,1868 $[M+H]^+$.

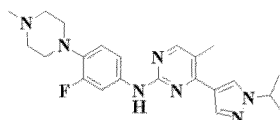
- 30 Ejemplo 28 Preparación de 5-fluoro-N-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-28).



CLJ-28

- 35 El método de síntesis de la amina aromática en el compuesto CLJ-28 fue el mismo que en el ejemplo 6, excepto que se usó 3-metoxi-4-fluoronitrobenceno en lugar de 2,4-difluoronitrobenceno; y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 19. El producto final CLJ-28 se obtuvo acoplando arilamina y pirimidina usando el mismo método que en la etapa 6 en el ejemplo 1.
- 40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,39 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,67 (h, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,45 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). m/z: 426,2349 $[M+H]^+$.

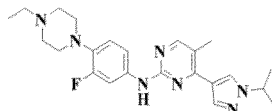
- Ejemplo 29 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-29)



CLJ-33

El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-29 fue el mismo que en el ejemplo 24, y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 19, excepto que se usó 2,4-dicloro-5-metilpirimidina en lugar de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina. El producto final CLJ-29 se obtuvo acoplando arilamina y pirimidina usando el mismo método que en la etapa 6 en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,37 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 18,4 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 15,7, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 4,63 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,94 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,46 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). *m/z*: 426,2349 [M+H]⁺.

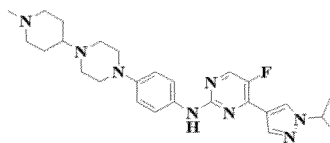
- 10 Ejemplo 30 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-30)



CLJ-30

- 15 Usando el mismo método que en el ejemplo 29, se usó yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo para obtener el producto final CLJ-30. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,09 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 21,5 Hz, 2H), 8,17 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 4,64 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,11 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,35 (d, *J* = 19,3 Hz, 5H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). *m/z*: 424,2549 [M+H]⁺.

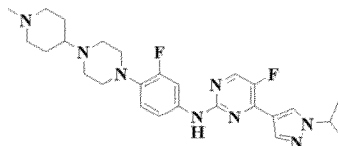
- 20 Ejemplo 31 Preparación de 5-fluoro-N-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-31)



CLJ-31

- 25 El método de síntesis de la amina aromática en el compuesto CLJ-31 fue el mismo que en el ejemplo 15, excepto que se usó 4-fluoronitrobenceno en lugar de 3,4-difluoronitrobenceno; y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 19. El producto final CLJ-31 se obtuvo acoplando arilamina y pirimidina usando el mismo método que en la etapa 6 en el ejemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,29 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 27,6, 2,5 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 2H), 6,98 - 6,83 (m, 2H), 4,67 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 2H), 2,64 - 2,50 (m, 6H), 2,31 (d, *J* = 28,2 Hz, 5H), 2,16 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,59 - 1,37 (m, 8H). *m/z*: 479,2964 [M+H]⁺.

Ejemplo 32 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-32)

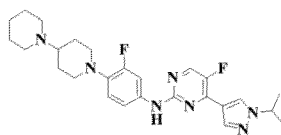


CLJ-32

- 35 Usando el mismo método que en el ejemplo 31, excepto que se usó 3,4-difluoronitrobenceno en lugar de 4-fluoronitrobenceno para obtener el producto final CLJ-32. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,60 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 15,4, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,67 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,36 - 2,19 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,70 - 1,34 (m, 8H). *m/z*: 497,2876 [M+H]⁺.

Ejemplo 33 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-(piperidin-1-il)piperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-33)

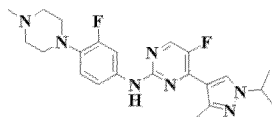
45



CLJ-33

Usando el mismo método que en el ejemplo 32, excepto que se usó 4-(piperidin-1-il)piperidina en lugar de 4-(4-metilpiperidin-1-il)piperazina para obtener el producto final CLJ-33. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,60 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 15,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,67 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,66 - 2,53 (m, 5H), 2,42 (s, 1H), 1,82 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,63 (dt, $J = 12,1, 6,7$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 4H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H). m/z : 482,2786 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 Ejemplo 34 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-34)

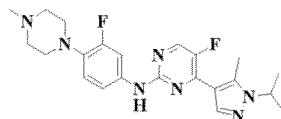


CLJ-34

- 15 El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-34 fue parcialmente el mismo que en el ejemplo 7, y el método de síntesis de la pirimidina fue parcialmente el mismo que en el ejemplo 19, excepto que se usó éster de pinacol del ácido 3-metil-1H-4-borónico en lugar de éster de pinacol del ácido 1H-4-borónico. El producto final CLJ-34 se obtuvo acoplando arilamina y pirimidina usando el mismo método que en la etapa 6 en el ejemplo 1. ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ : 8,19 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 14,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,09 (ddd, $J = 8,7, 2,5, 1,1$ Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 4,49 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 7H), 2,38 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). m/z : 428,2287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-35)

25

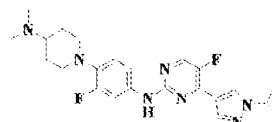


CLJ-35

El método fue el mismo que en el ejemplo 34. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,50 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 15,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,67 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,96 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). m/z : 428,2287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 36 Preparación de 5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-36)



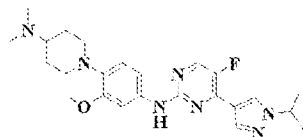
CLJ-36

Usando el mismo método que en el ejemplo 18, excepto que se usó 2-yodopropano en lugar de bromociclopentano para obtener el producto final CLJ-36. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,61 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 46,7$ Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,67 (dt, $J = 13,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,40 (s, 4H), 2,61 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,98 - 1,76 (m, 2H), 1,52 (dd, $J = 30,1, 7,1$ Hz, 7H). m/z : 442,2267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

40

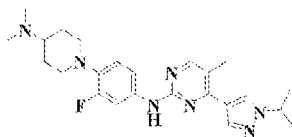
Ejemplo 37 Preparación de 5-fluoro-N-(3-metoxi-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-37)



CLJ-37

Usando el mismo método que en el ejemplo 36, excepto que se usó 3-metoxi-4-fluoronitrobenzoceno en lugar de 3,4-difluoronitrobenzoceno para obtener el producto final CLJ-37. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,38 (s, 1H), 8,57 - 8,29 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,66 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,33 (d, *J* = 11,1 Hz, 4H), 2,47 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,83 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,65 - 1,39 (m, 7H). *m/z*: 454,2658 [M+H]⁺.

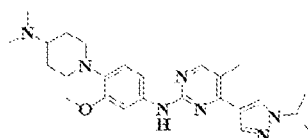
Ejemplo 38 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-38)



CLJ-38

Usando el mismo método que en el ejemplo 36, excepto que se usó 2,4-dicloro-5-metilpirimidina en lugar de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina para obtener el producto final CLJ-38. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 18,9 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 15,6, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 4,63 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,60 (td, *J* = 11,8, 2,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 7H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,60 - 1,43 (m, 8H). *m/z*: 438,2707 [M+H]⁺.

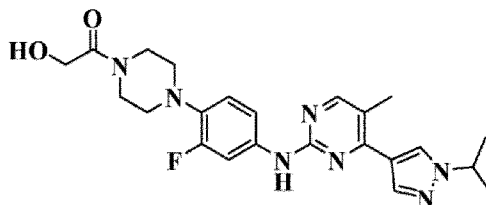
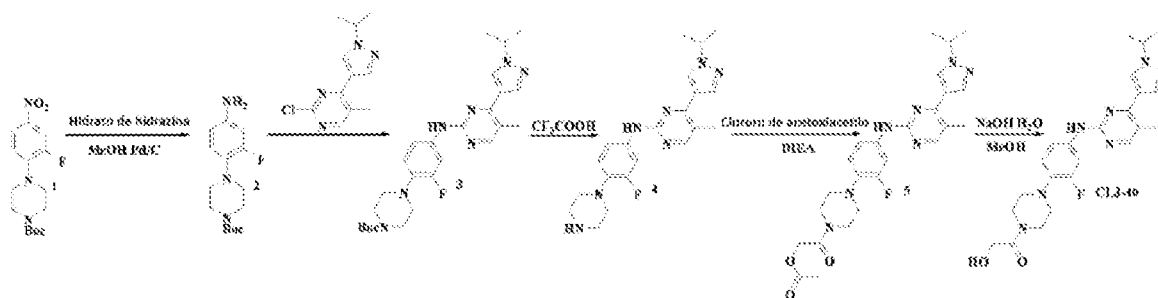
Ejemplo 39 Preparación de 5-metil-N-(3-metoxi-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-39)



CLJ-39

Usando el mismo método que en el ejemplo 37, excepto que se usó 2,4-dicloro-5-metilpirimidina en lugar de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina para obtener el producto final CLJ-39. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,12 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 29,1 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,62 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (s, 4H), 2,48 (s, 2H), 2,29 (d, *J* = 11,8 Hz, 11H), 1,83 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,63 - 1,36 (m, 9H). *m/z*: 450,2834 [M+H]⁺.

Ejemplo 40 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-hidroxiacetilpiperazin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-40)



CLJ-40

5 El método de síntesis de la pirimidina en CLJ-40 fue el mismo que en el ejemplo 29, y el método de síntesis de la amina aromática fue el siguiente.

El método de síntesis del compuesto representado por la fórmula 4 fue el mismo que en el ejemplo 19, excepto que se usó 3-fluoro-4-(4-Boc-piperazin-1-il)anilina en lugar de 3-(4-metilpiperazin-1-il)anilina.

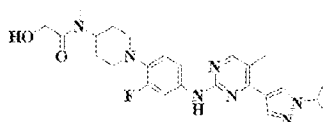
10 Etapa 1: Preparación de etoxi éster del ácido 2-(4-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)-2-acético (compuesto representado por la fórmula 5)

15 Añadir el compuesto representado por la fórmula 4 (4,0 g, 10 mmol) a diclorometano (75 ml), añadir N,N-diisopropiletilamina (3,2 g, 25 mmol), añadir gota a gota cloruro de acetoxiacetilo (2,0 g, 15 mmol) a 0 °C, y agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la reacción, concentrar a presión reducida, y batir la solución concentrada con etil éter (30 ml) durante 30 min para obtener el compuesto representado por la fórmula 5.

20 Etapa 2: Síntesis del compuesto CLJ-40

Añadir el compuesto representado por la fórmula 5 (5,0 g, 10 mmol) a metanol (20 ml), añadir solución de hidróxido de sodio (8 ml, 2,5 mmol) y reaccionar en un baño de aceite a 50 °C durante 1 h. Después de la reacción, concentrar a presión reducida, mezclar la muestra con gel de sílice y separar mediante columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 10: 1) para obtener el producto final CLJ-40. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,40 (d, *J* = 21,9 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 19,5 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 17,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 - 6,77 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,55 (d, *J* = 51,6 Hz, 2H), 2,88 (d, *J* = 35,6 Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, *J* = 60,9 Hz, 2H). *m/z*: 454,2360 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 41 N-(1-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)piperidin-4-il)-2-hidroxi-N-metilacetamida (CLJ-41)

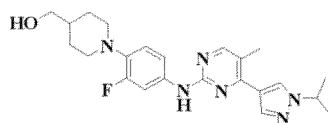


CLJ-41

35 El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 40, excepto que se usó 4-N-t-butiloxicarboril-4-N-metilaminopiperidina en lugar de Boc piperazina para obtener el producto final CLJ-41. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,28 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 16,3 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,54 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,82 - 2,65 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (dt, *J* = 24,6, 12,6 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). *m/z*: 562,2573 [M+H]⁺.

40

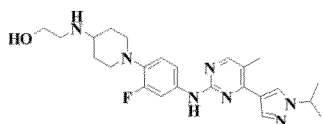
Ejemplo 42 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-42)



CLJ-42

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 38, excepto que se usó 4-hidroximetilpiperidina en lugar de 4-dimetilaminopiperidina para obtener el producto final CLJ-42. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,35 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 18,8 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 15,4, 2,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 1H), 6,99 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,63 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 7H), 1,30 (qd, *J* = 12,4, 4,2 Hz, 2H). *m/z*: 425,2467 [M+H]⁺.

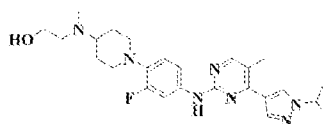
Ejemplo 43 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-hidroxi-etilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-43)



CLJ-43

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 41, excepto que se usó 4-N-t-butiloxicarborilaminopiperidina en lugar de 4-N-t-butiloxicarboril-4-N-metilaminopiperidina y 2-yodoetanol en lugar de cloruro de acetoxiacetilo para obtener el producto final CLJ-43. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,38 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 20,3 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 15,6, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 4,64 (h, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,46 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,53 - 1,29 (m, 8H). *m/z*: 454,2730 [M+H]⁺.

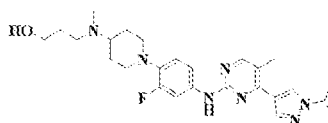
Ejemplo 44 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxi-etil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44)



CLJ-44

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 43, excepto que se usó 4-N-t-butiloxicarborilaminopiperidina en lugar de 4-N-t-butiloxicarboril-4-N-metilaminopiperidina para obtener el producto final CLJ-44. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,38 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 20,6 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 4,63 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,30 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,43 (td, *J* = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,58 (qd, *J* = 12,2, 3,9 Hz, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). *m/z*: 468,2881 [M+H]⁺.

Ejemplo 45 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxi-propil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-45)

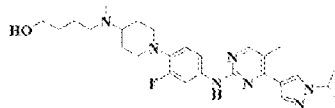


CLJ-45

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 44, excepto que se usó 1-bromopropanol en lugar de 2-

yodoetanol para obtener el producto final CLJ-45. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 19,0$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,76 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,67 - 1,52 (m, 4H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). m/z : 482,3043 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

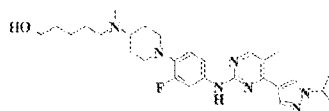
5 Ejemplo 46 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxibutil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-46)



CLJ-46

10 El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 45, excepto que se usó 1-bromobutanol para obtener el producto final CLJ-46. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,42 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 18,5$ Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 15,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,64 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,47 (d, $J = 14,9$ Hz, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,72 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21 - 1,90 (m, 8H), 1,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). m/z : 478,2906 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

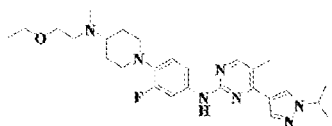
15 Ejemplo 47 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxipentil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-47)



CLJ-47

20 El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 46, excepto que se usó alcohol 1-bromoamílico en lugar de 1-bromobutanol para obtener el producto final CLJ-47. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,42 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 20,1$ Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 51,1$ Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 4,64 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,42 (tt, $J = 9,5, 6,4, 5,5$ Hz, 6H), 2,96 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,97 - 1,75 (m, 6H), 1,58 (dq, $J = 23,6, 7,3, 6,8$ Hz, 2H), 1,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). m/z : 492,2878 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

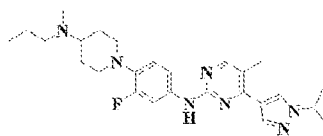
25 Ejemplo 48 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-etoxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-48)



CLJ-48

35 El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 47, excepto que se usó 2-bromoetil etil éter en lugar de alcohol 1-bromoamílico para obtener el producto final CLJ-48. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,37 - 8,24 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,1, 8,8$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,44 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,60 (dq, $J = 9,7, 4,8, 3,2$ Hz, 4H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,58 (qd, $J = 11,8, 3,5$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). m/z : 496,3199 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

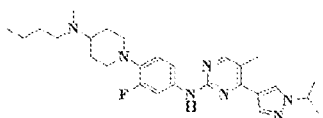
40 Ejemplo 49 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-propil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-49)



CLJ-49

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 48, excepto que se usó 1-yodopropano en lugar de 2-bromoetil etil éter para obtener el producto final CLJ-49. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 10,1, 8,8$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 15,1$ Hz, 5H), 2,68 - 2,56 (m, 2H), 2,39 (q, $J = 7,4, 6,8$ Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,75 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,59 (tt, $J = 11,8, 5,5$ Hz, 2H), 1,53 - 1,34 (m, 8H), 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). m/z : 466,3088 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

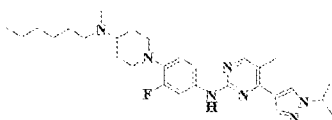
Ejemplo 50 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-butilo-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-50)



CLJ-50

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-bromobutano en lugar de 1-yodopropano para obtener el producto final CLJ-50. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,31 (dd, $J = 19,0, 0,7$ Hz, 2H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,1, 8,8$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,61 (td, $J = 11,8, 2,3$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,59 (qd, $J = 11,8, 3,7$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,38 (ddt, $J = 12,4, 10,0, 5,8$ Hz, 2H), 1,28 (qd, $J = 7,6, 5,8$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). m/z : 480,3251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

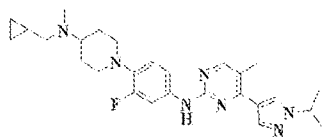
Ejemplo 51 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hexil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-51)



CLJ-51

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 50, excepto que se usó 1-bromohexano en lugar de 1-bromobutano para obtener el producto final CLJ-51. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 19,0$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,75 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,60 (td, $J = 11,9, 3,7$ Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,39 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 0,87 (s, 3H). m/z : 508,3566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 52 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-ciclopropanometil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-52)

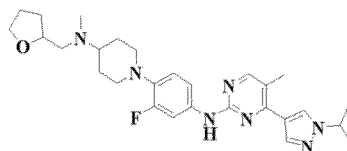


CLJ-52

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 51, excepto que se usó bromometilciclopropano en lugar de 1-bromohexano para obtener el producto final CLJ-52. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 19,0$

Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,1, 8,8$ Hz, 1H), 5,82 (ddt, $J = 17,0, 10,2, 6,7$ Hz, 1H), 5,07 (dq, $J = 17,2, 1,7$ Hz, 1H), 4,98 (ddt, $J = 10,2, 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 4,64 (h, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,32 (s, 4H), 2,61 (td, $J = 11,9, 2,3$ Hz, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,59 (qd, $J = 11,9, 3,7$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). m/z : 478,3091 $[M+H]^+$.

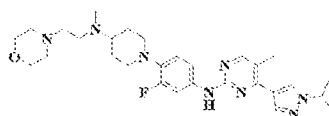
Ejemplo 53 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(metil((tetrahydrofurano-2-il)metil)amino)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-53)



CLJ-53

El método de síntesis fue el mismo que el ejemplo 52, excepto que se usó 2-bromometiltetrahydrofurano en lugar de bromometilciclopropano para obtener el producto final CLJ-53. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,35 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 19,3$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,62 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,86 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,73 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,59 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 11,8$ Hz, 2H), 2,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,28 (d, $J = 21,6$ Hz, 6H), 1,89 (tt, $J = 11,9, 6,1$ Hz, 1H), 1,77 (dq, $J = 20,7, 13,7, 10,5$ Hz, 4H), 1,62 - 1,39 (m, 9H). m/z : 508,3198 $[M+H]^+$.

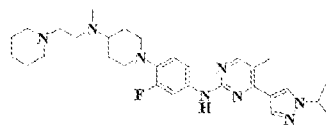
Ejemplo 54 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(metil(2-morfolinoetil)amino)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-54)



CLJ-54

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 53, excepto que se usó 4-(2-cloroetil)morfolina en lugar de 2-bromometiltetrahydrofurano para obtener el producto final CLJ-54. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 19,0$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 6,98 (dd, $J = 10,1, 8,8$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,56 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,67 - 2,53 (m, 4H), 2,46 - 2,27 (m, 10H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,58 (qd, $J = 12,1, 11,7, 3,5$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). m/z : 537,3463 $[M+H]^+$.

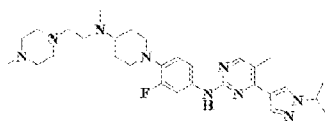
Ejemplo 55 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(metil(1-piperidiletil)amino)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-55).



CLJ-55

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 54, excepto que se usó 1-(2-cloroetil)piperidina en lugar de 4-(2-cloroetil)morfolina para obtener el producto final CLJ-55. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 19,0$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,54 (dd, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 2H), 2,48 - 2,29 (m, 10H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,59 (td, $J = 11,7, 3,6$ Hz, 2H), 1,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 10H), 1,37 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H). m/z : 535,3671 $[M+H]^+$.

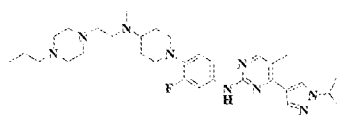
Ejemplo 56 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(metil(4-metil-1-piperazinetil)amino)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-56)



CLJ-56

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 55, excepto que se usó 4-metil-1-(2-cloroetil)piperazina en lugar de 1-(2-cloroetil)piperidina para obtener el producto final CLJ-56. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,35 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 18,6$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 15,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,63 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,58 (ddd, $J = 23,0, 10,6, 2,5$ Hz, 4H), 2,47 - 2,08 (m, 20H), 1,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,57 (qd, $J = 12,0, 3,8$ Hz, 2H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). m/z : 550,3781 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

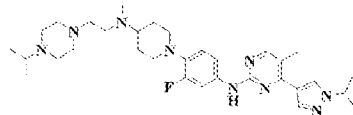
Ejemplo 57 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(metil(4-propil-1-piperazinetil)amino)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-57)



CLJ-57

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 56, excepto que se usó 4-propil-1-(2-cloroetil)piperazina en lugar de 4-metil-1-(2-cloroetil)piperazina para obtener el producto final CLJ-57. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 19,0$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,59 (dd, $J = 24,3, 12,9$ Hz, 5H), 2,47 - 2,09 (m, 18H), 1,75 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,67 - 1,33 (m, 10H), 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). m/z : 578,4041 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

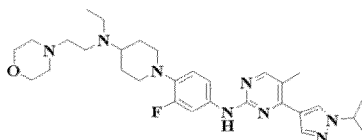
Ejemplo 58 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(metil(4-isopropil-1-piperazinetil)amino)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-58)



CLJ-58

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 57, excepto que se usó 4-isopropil-1-(2-cloroetil)piperazina en lugar de 4-propil-1-(2-cloroetil)piperazina para obtener el producto final CLJ-58. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 18,9$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 10,1, 8,8$ Hz, 1H), 4,62 (h, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,30 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 5H), 2,48 - 2,33 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,75 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 8H), 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). m/z : 578,4068 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(etil(morfolinoetil)amino)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-59)

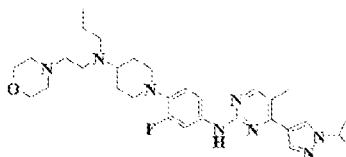


CLJ-59

El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-59 fue el mismo que en el ejemplo 18, excepto que se usaron 4-(2-cloroetil) morfolina y yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, respectivamente; y el método de síntesis de la pirimidina fue el mismo que en el ejemplo 58. El producto final CLJ-59 se obtuvo usando el mismo método de acoplamiento que en la etapa 6 en el ejemplo 1. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 4,63 (p, $J = 6,6$

Hz, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 5H), 2,69 - 2,52 (m, 6H), 2,43 - 2,27 (m, 11H), 1,75 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,99 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). m/z : 551,3630 $[M+H]^+$.

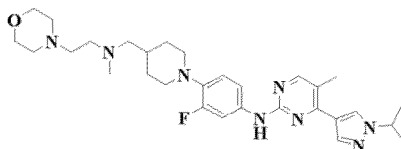
Ejemplo 60 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(propil(morfolinoetil)amino)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-60)



CLJ-60

El método de síntesis fue el mismo que el ejemplo 59, excepto que se usó 1-yodopropano en lugar de yodoetano para obtener el producto final CLJ-60. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,1, 8,7$ Hz, 1H), 4,63 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,56 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 5H), 2,48 - 2,27 (m, 11H), 1,74 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 8H), 1,39 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). m/z : 565,3771 $[M+H]^+$.

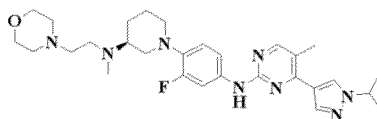
Ejemplo 61 Preparación de N-(3-fluoro-4-(4-(metil(morfolinoetil)aminometil)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-61)



CLJ-61

El método de síntesis fue el mismo que el ejemplo 54, excepto que se usó 4-Boc-aminometilpiperidina en lugar de 4-Boc-aminopiperidina para obtener el producto final CLJ-61. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,35 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 19,6$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 15,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,55 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 5H), 1,77 (dd, $J = 13,2, 3,6$ Hz, 2H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,33 - 1,18 (m, 3H). m/z : 551,3618 $[M+H]^+$.

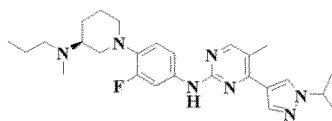
Ejemplo 62 Preparación de (R)-N-(3-fluoro-4-(3-(metil(morfolinoetil)aminometil)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-62)



CLJ-62

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 54, excepto que se usó (R)-3-Boc-aminopiperidina en lugar de 4-Boc-aminopiperidina para obtener el producto final CLJ-62. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ : 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 14,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,58 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,72 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,71 (qd, $J = 12,8, 6,1$ Hz, 2H), 2,61 - 2,45 (m, 8H), 2,38 (d, $J = 11,9$ Hz, 6H), 2,20 (s, 1H), 1,98 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). m/z : 537,3349 $[M+H]^+$.

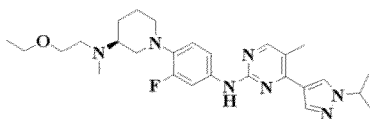
Ejemplo 63 Preparación de (R)-N-(3-fluoro-4-(3-(propil(morfolinoetil)aminometil)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-63)



CLJ-63

El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 49, excepto que se usó (*R*)-3-Boc-aminopiperidina en lugar de 4-Boc-aminopiperidina para obtener el producto final CLJ-63. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,36 (s, 1H), 8,31 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 15,4, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,63 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,16 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 20,8, 8,5 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,81 (dd, J = 24,5, 12,7 Hz, 2H), 1,35 (dd, J = 39,9, 9,3 Hz, 10H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H). m/z: 466,3048 [M+H]⁺.

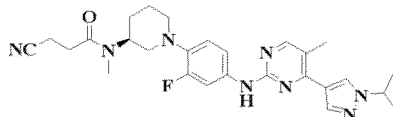
- 10 Ejemplo 64 Preparación de (*R*)-N-(3-fluoro-4-(3-(etoxietil(morfolinoetil)aminometil)piperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-64)



CLJ-64

- 15 El método de síntesis fue el mismo que en el ejemplo 48, excepto que se usó (*R*)-3-Boc-aminopiperidina en lugar de 4-Boc-aminopiperidina para obtener el producto final CLJ-64. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,85 - 7,66 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,63 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,41 (qt, J = 10,1, 6,4, 5,3 Hz, 5H), 3,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,73 - 2,56 (m, 3H), 2,46 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 15,0 Hz, 6H), 1,80 (dd, J = 29,8, 12,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 7H), 1,28 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H). m/z: 496,3166 [M+H]⁺.

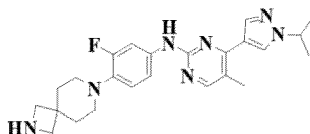
Ejemplo 65 Preparación de (*R*)-3-ciano-N-(1-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)piperidin-3-il)-N-metilpropionamida (CLJ-65)



CLJ-65

- 25 El método de síntesis fue el mismo que el ejemplo 64, excepto que se usó cloruro de 3-cianopropionilo en lugar de 2-bromoetil etil éter para obtener el producto final CLJ-65. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,38 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 15,5, 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 4,64 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,70 (s, 7H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,73 (d, J = 58,5 Hz, 4H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z: 505,2748 [M+H]⁺.

Ejemplo 66 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-66)



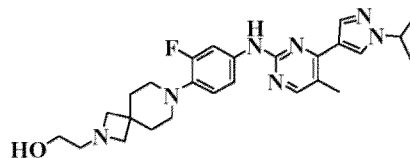
CLJ-66

El método de síntesis de CLJ-66 fue el mismo que en el ejemplo 40, excepto que se usa 2-t-butiloxicarboril-2,7-diazaespiro[3,5]nonano en lugar de Boc piperazina para obtener el producto final CLJ-66. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,37 (s, 1H), 8,30 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,41 (m, 8H), 2,95 - 2,73 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,83 (s, 4H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H). ¹³C-RMN (101 MHz, DMSO) δ: 159,80, 158,74, 157,77, 154,13, 139,33, 137,04, 134,22, 129,40,

120,59, 120,05, 116,68, 114,55, 106,94, 55,97, 53,84, 48,50, 35,98, 31,43, 23,01, 17,14. m/z: 436,2547 [M+H]⁺.

Ejemplo 67 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-hidroxietyl-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-67)

5



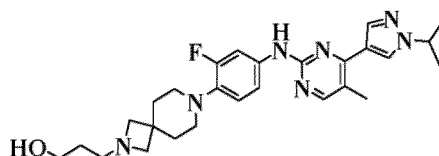
CLJ-67

El método de síntesis de CLJ-67 fue el mismo que en el ejemplo 43, excepto que se usó 2-t-butiloxycarboril-2,7-diazaespiro[3,5]nonano en lugar de 4-Boc aminopiperidina para obtener el producto final CLJ-67. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,35 (s, 1H), 8,30 (d, J = 18,1 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,63 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,36 - 3,31 (m, 2H), 2,90 (s, 4H), 2,83 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 2,47 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,78 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z: 480,2809 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 68 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-hidroxipropil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-68)

15



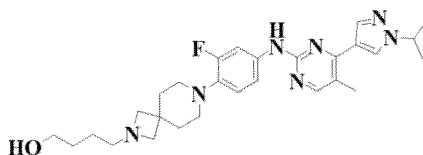
CLJ-68

El método de síntesis de CLJ-68 fue el mismo que en el ejemplo 67, excepto que se usó 3-yodopropanol en lugar de 2-yodoetanol para obtener el producto final CLJ-68. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,90 - 4,10 (m, J = 7,6, 7,1 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,83 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,78 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 1,59 - 1,32 (m, 8H). m/z: 494,2965 [M+H]⁺.

20

25

Ejemplo 69 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-hidroxibutil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-69)



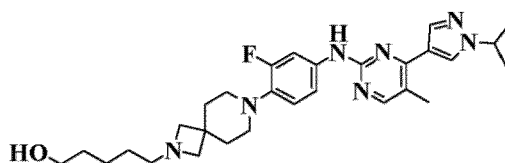
CLJ-145

El método de síntesis de CLJ-69 fue el mismo que en el ejemplo 68, excepto que se usó 4-bromobutanol en lugar de 3-yodopropanol para obtener el producto final CLJ-69. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,64 (td, J = 14,0, 13,4, 7,6 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,05 - 2,68 (m, 8H), 2,34 (d, J = 20,1 Hz, 5H), 1,88 - 1,69 (m, 4H), 1,56 - 1,37 (m, 8H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 2H). m/z: 508,3122 [M+H]⁺.

30

35

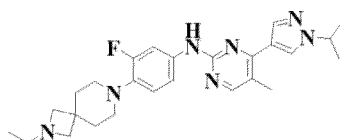
Ejemplo 70 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-hidroxipentil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-70)



CLJ-70

El método de síntesis de CLJ-70 fue el mismo que en el ejemplo 69, excepto que se usó alcohol 5-bromoamílico en lugar de 4-bromobutanol para obtener el producto final CLJ-70. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,35 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 18,3$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 2,99 - 2,72 (m, 8H), 2,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 5H), 1,77 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H), 1,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,39 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,31 - 1,19 (m, 4H). m/z : 522,3278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

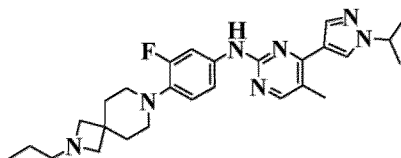
Ejemplo 71 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-etil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-71)



CLJ-71

El método de síntesis de CLJ-71 fue el mismo que en el ejemplo 70, excepto que se usó yodoetano en lugar de alcohol 5-bromoamílico para obtener el producto final CLJ-71. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,05 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,90 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H), 1,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). m/z : 464,2860 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

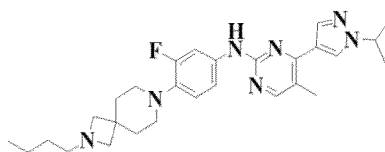
Ejemplo 72 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-propil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-72)



CLJ-72

El método de síntesis de CLJ-72 fue el mismo que en el ejemplo 71, excepto que se usó 1-yodopropano en lugar de yodoetano para obtener el producto final CLJ-72. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,37 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 18,3$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,64 (s, 4H), 2,86 (t, $J = 5,3$ Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H), 1,59 - 1,33 (m, 8H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). m/z : 478,3016 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-butil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-73)

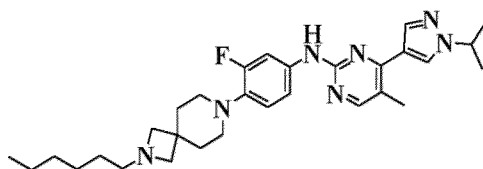


CLJ-73

El método de síntesis de CLJ-73 fue el mismo que en el ejemplo 72, excepto que se usó 1-bromobutano en lugar de 1-yodopropano para obtener el producto final CLJ-73. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,35 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 15,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,63 (hept,

J = 6,8 Hz, 1H), 2,96 (s, 4H), 2,84 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 2,41 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,79 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,28 - 1,25 (m, 2H), 0,99 - 0,73 (m, 3H). m/z: 492,3173 [M+H]⁺.

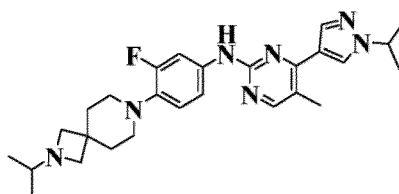
Ejemplo 74 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-hexil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-74)



CLJ-74

El método de síntesis de CLJ-74 fue el mismo que en el ejemplo 73, excepto que se usó 1-bromohexano en lugar de 1-bromobutano para obtener el producto final CLJ-74. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,35 (s, 1H), 8,29 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 15,6, 2,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 1H), 6,95 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,62 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 37,7 Hz, 4H), 2,82 (s, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,79 (s, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 6H), 1,23 (s, 8H), 0,85 (s, 3H). m/z: 520,3486 [M+H]⁺.

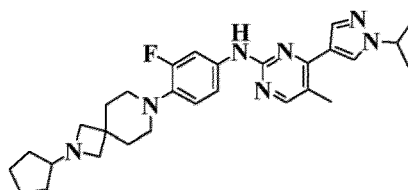
Ejemplo 75 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-isopropil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-75)



CLJ-75

El método de síntesis de CLJ-75 fue el mismo que en el ejemplo 74, excepto que se usó 2-yodopropano en lugar de 1-bromohexano para obtener el producto final CLJ-75. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,36 (s, 1H), 8,30 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,63 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,01 - 2,76 (m, 8H), 2,31 (s, 4H), 1,77 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,85 (d, J = 6,1 Hz, 6H). m/z: 478,3016 [M+H]⁺.

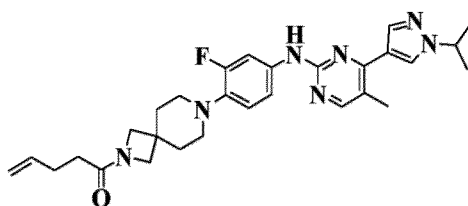
Ejemplo 76 Preparación de N-(3-fluoro-4-(2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-ciclopentil-7-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-amina (CLJ-76)



CLJ-76

El método de síntesis de CLJ-76 fue el mismo que en el ejemplo 75, excepto que se usó bromociclopentano en lugar de 2-yodopropano para obtener el producto final CLJ-76. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,63 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,93 (s, 4H), 2,83 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,73 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,77 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 1,65 - 1,39 (m, 12H), 1,29 (dt, J = 15,6, 4,8 Hz, 2H). m/z: 504,3173 [M+H]⁺.

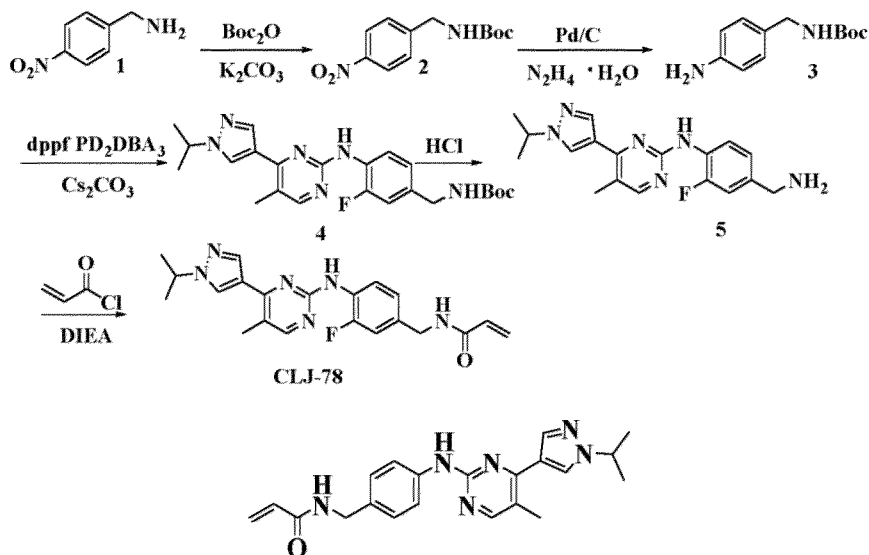
Ejemplo 77 Preparación de 1-(7-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)-amino)-fenil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-il)-4-pentenamida (CLJ-77)



CLJ-77

El método de síntesis de CLJ-77 fue el mismo que en el ejemplo 75, excepto que el ácido 4-pentenoico y CLJ-66 se sometieron a reacción de HATU para obtener el producto final CLJ-77. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,37 (s, 1H), 8,30 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,83 (ddt, J = 16,8, 10,1, 6,3 Hz, 1H), 5,12 - 4,90 (m, 2H), 4,63 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,87 (q, J = 5,5 Hz, 4H), 2,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,14 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 2H), 1,82 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z: 518,2965 [M+H]⁺.

Ejemplo 78 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)encil)acrilamida (CLJ-78)



CLJ-78

El método de síntesis de la pirimidina en CLJ-78 fue el mismo que en el ejemplo 77, y el método de síntesis de la amina aromática fue el siguiente:

Etapas 1: Síntesis de N-Boc-4-nitrobencilamina (compuesto representado por la fórmula 2)

Disolver 4-nitrobencilamina (3 g, 20 mmol) en acetonitrilo (50 mmol), añadir carbonato de potasio (7 g, 50 mmol) y Boc anhídrido (4,8 g, 22 mmol), y reaccionar a 80 °C durante 1 h. Después de la reacción, añadir mucha agua, extraer con diclorometano, concentrar la fase orgánica, batir con n-hexano, filtrar y secar para obtener el compuesto representado por la fórmula 2.

Etapas 2: Síntesis de 4-(N-BOC-aminometil)anilina (compuesto representado por la fórmula 3)

El método fue el mismo que en la etapa 3 en el ejemplo 6.

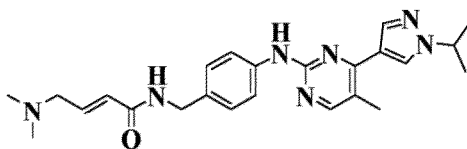
El acoplamiento de la pirimidina fue el mismo que en la etapa 6 en el ejemplo 1, y se obtuvo el compuesto representado por la fórmula 5.

Etapas 3: Síntesis de CLJ-78

Disolver el compuesto representado por la fórmula 5 (340 mg, 1 mmol) en diclorometano (20 ml), añadir N,N-diisopropiletilamina (320 mg, 2,5 mmol) y añadir lentamente gota a gota cloruro de acrilóilo (135 mg, 1,5 mmol). Después de la reacción, extinguir con una gran cantidad de agua, extraer con diclorometano, concentrar con la fase orgánica, batir con etil éter/n-hexano (1:1), filtrar y secar para obtener el producto final CLJ-78. ¹H-RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 9,31 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 17,1, 2,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 4,63 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z : 377,2012 $[M+H]^+$.

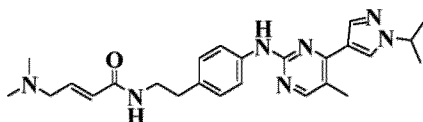
- 5 Ejemplo 79 Preparación de (E)-N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)bencil)-4-dimetilamino-2-butenamida (CLJ-79)



CLJ-79

- 10 El método de síntesis de CLJ-79 fue el mismo que en el ejemplo 78, excepto que el ácido (E)-4-dimetilamino-2-butenóico y el compuesto representado por la fórmula 5 se sometieron a reacción de HATU para obtener el producto final CLJ-79. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,31 (s, 1H), 8,44 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,61 (dt, J = 15,6, 6,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,63 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z : 434,2590 $[M+H]^+$.

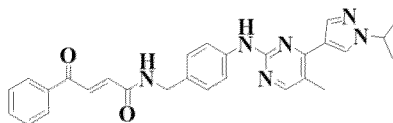
- 15 Ejemplo 80 Preparación de (E)-N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)feniletil)-4-dimetilamino-2-butenamida (CLJ-80)



CLJ-80

- 20 El método de síntesis de CLJ-80 fue el mismo que en el ejemplo 79, excepto que se usó 4-nitrofenetilamina en lugar de 4-nitrobencilamina para obtener el producto final CLJ-80. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,27 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,58 (dt, J = 15,5, 6,8 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,64 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z : 448,2747 $[M+H]^+$.

- 25 Ejemplo 81 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)bencil)-3-benzoilacrilamida (CLJ-81)

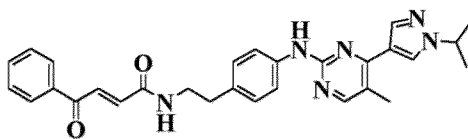


CLJ-81

- 30 El método de síntesis de CLJ-81 fue el mismo que en el ejemplo 79, excepto que se usó ácido 3-benzoilacrílico en lugar de ácido (E)-4-dimetilamino-2-butenóico para obtener el producto final CLJ-81. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,33 (s, 1H), 9,01 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,85 - 7,74 (m, 3H), 7,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,63 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z : 481,2274 $[M+H]^+$.

- 35 Ejemplo 82 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenetil)-3-benzoilacrilamida (CLJ-82)

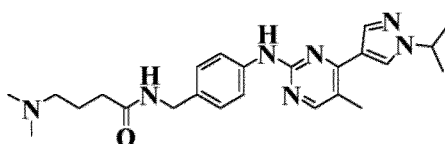
- 40



CLJ-82

El método de síntesis de CLJ-82 fue el mismo que en el ejemplo 81, excepto que se usó 4-nitrofenetilamina en lugar de 4-nitrobencilamina para obtener el producto final CLJ-82. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,28 (s, 1H), 8,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,79 - 7,67 (m, 4H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,63 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,44 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z: 495,2430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

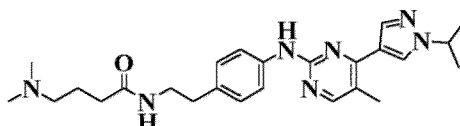
Ejemplo 83 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-yl)-5-metilpirimidin-2-il)amino)bencil)-4-dimetilaminobutiramida (CLJ-83)



CLJ-83

El método de síntesis de CLJ-83 fue el mismo que en el ejemplo 79, excepto que se usó ácido 4-dimetilaminobutírico en lugar de ácido (E)-4-dimetilamino-2-butenóico para obtener el producto final CLJ-83. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,31 (s, 1H), 8,34 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,63 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (q, J = 6,1, 5,4 Hz, 2H), 1,85 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z: 436,2747 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

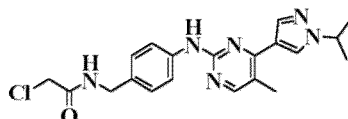
Ejemplo 84 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-yl)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenetil)-4-dimetilaminobutiramida (CLJ-84)



CLJ-84

El método de síntesis de CLJ-84 fue el mismo que en el ejemplo 83, excepto que se usó 4-nitrofenetilamina en lugar de 4-nitrobencilamina para obtener el producto final CLJ-84. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,26 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,64 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,72 (s, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,80 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z: 450,2903 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 85 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-yl)-5-metilpirimidin-2-il)amino)bencil)-2-cloroacetamida (CLJ-85).

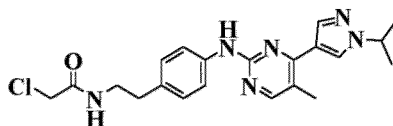


CLJ-85

El método de síntesis de CLJ-85 fue el mismo que en el ejemplo 78, excepto que se usó cloruro de cloroacetilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el producto final CLJ-85. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,32 (s, 1H), 8,65 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,64 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z: 399,1622 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 86 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-yl)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenetil)-2-cloroacetamida

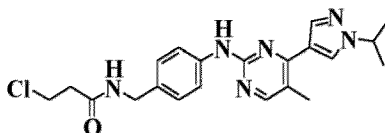
(CLJ-86)



CLJ-86

- 5 El método de síntesis de CLJ-86 fue el mismo que en el ejemplo 85, excepto que se usó 4-nitrofenetilamina en lugar de 4-nitrobencilamina para obtener el producto final CLJ-86. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,27 (s, 1H), 8,39 - 8,20 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,63 (h, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 7H). m/z : 413,1778 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 Ejemplo 87 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)bencil)-3-cloropropanamida (CLJ-87)

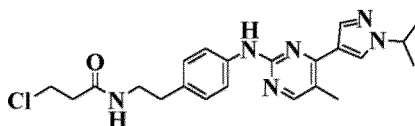


CLJ-87

- 15 El método de síntesis de CLJ-87 fue el mismo que en el ejemplo 78, excepto que se usó cloruro de 3-cloropropionilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el producto final CLJ-87.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,31 (s, 1H), 8,43 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,64 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). m/z : 413,1778 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- Ejemplo 88 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenetil)-3-cloropropanamida (CLJ-88)

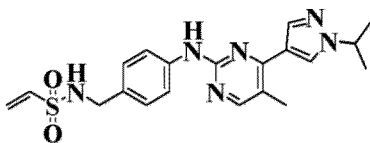


- 25 CLJ-88

- 30 El método de síntesis de CLJ-88 fue el mismo que en el ejemplo 87, excepto que se usó 4-nitrofenetilamina en lugar de 4-nitrobencilamina para obtener el producto final CLJ-88. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,26 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,65 (h, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). m/z : 427,1935 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- Ejemplo 89 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)bencil)vinilcinnamamida (CLJ-89)

35

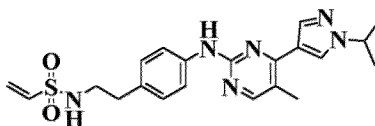


CLJ-89

- El método de síntesis de CLJ-89 fue el mismo que en el ejemplo 78, excepto que se usó cloruro de 2-cloroetilmiristilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el producto final CLJ-89. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,34 (s, 1H),

8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 16,5, 10,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,64 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 6H). m/z: 413,1681 [M+H]⁺.

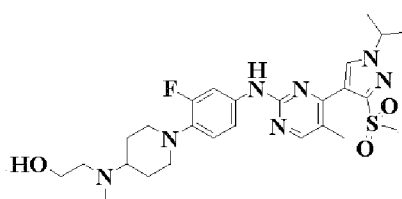
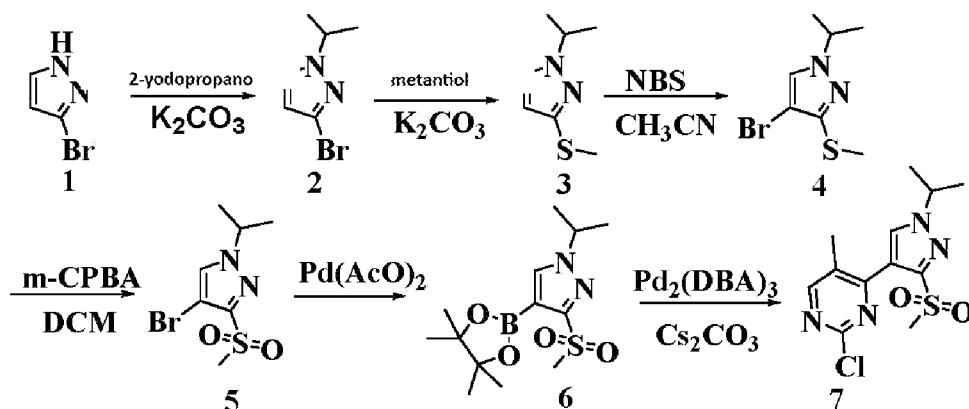
- 5 Ejemplo 90 Preparación de N-(4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenetil)vinilcinnamamida (CLJ-90)



CLJ-90

- 10 El método de síntesis de CLJ-90 fue el mismo que en el ejemplo 89, excepto que se usó 4-nitrofenetilamina en lugar de 4-nitrobencilamina para obtener el producto final CLJ-90. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,12 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (dd, J = 16,5, 10,0 Hz, 1H), 6,05 - 5,90 (m, 2H), 4,59 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z: 427,1838 [M+H]⁺.

- 15 Ejemplo 91 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-3-metilsulfonil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-91)



CLJ-91

- 20 El método de síntesis de la amina aromática en CLJ-91 fue el mismo que en el ejemplo CLJ-44, y el método de síntesis de la pirimidina fue el siguiente:

- 25 Etapa 1: Síntesis de 1-isopropil-3-bromo-1H-pirazol (compuesto representado por la fórmula 2)

- Disolver 3-bromo-1H-pirazol (3,0 g, 20 mmol) en acetonitrilo (60 ml), añadir carbonato de potasio (6,9 g, 50 mmol) y 2-yodopropano (5,1 g, 30 mmol) y reaccionar a 60 °C durante 1 h. Después de la reacción, enfriar hasta temperatura ambiente, filtrar, concentrar el filtrado a presión reducida y batir con éter de petróleo/etil éter para obtener el compuesto representado por la fórmula 2.

- 30 Etapa 2: Síntesis de 1-isopropil-3-metiltio-1H-pirazol (compuesto representado por la fórmula 3)

Añadir 1-isopropil-3-bromo-1H-pirazol (3,8 g, 20 mmol), carbonato de potasio (6,9 g, 50 mmol), metantio (50 ml) y

acetonitrilo (60 ml) a un tubo sellado de 100 ml, y reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Después de la reacción, filtrar, concentrar el filtrado a presión reducida, añadir agua, extraer con acetato de etilo, lavar con solución salina saturada, secar y concentrar para obtener el producto en bruto, y batir con etil éter para obtener el compuesto representado por la fórmula 3.

Etapa 3: Síntesis de 1-isopropil-3-metiltio-4-bromo-1*H*-pirazol (compuesto representado por la fórmula 4)

Añadir 1-isopropil-3-metiltio-1*H*-pirazol (3,2 g, 20 mmol) y NBS (4,4 g, 25 mmol) a acetonitrilo (50 ml) y reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la reacción, filtrar y batir la torta del filtro con etil éter para obtener el compuesto representado por la fórmula 4.

Etapa 4: Síntesis de 1-isopropil-3-metilsulfonyl-4-bromo-1*H*-pirazol (compuesto representado por la fórmula 5)

Disolver 1-isopropil-3-metiltio-4-bromo-1*H*-pirazol (4,8 g, 20 mmol) en diclorometano (60 ml), y añadir ácido m-cloroperoxibenzoico (10,4 g, 60 mmol) en lotes, y reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Después de la reacción, añadir una solución saturada de sulfito de sodio a la solución de reacción, extraer con diclorometano, concentrar para obtener el producto en bruto, separar y purificar el producto mediante cromatografía en columna (columna de gel de sílice, eluyente: diclorometano/metanol, gradiente del 0-5 % de metanol) para obtener el compuesto representado por la fórmula 5.

Etapa 4: Síntesis de éster de pinacol del ácido 1-isopropil-3-metilsulfonyl-1*H*-pirazol-4-borónico (compuesto representado por la fórmula 6)

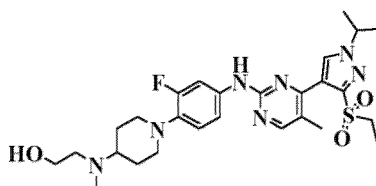
Disolver 1-isopropil-3-metilsulfonyl-4-bromo-1*H*-pirazol (5,4 g, 20 mmol) en dioxano (80 ml), añadir éster de pinacol del ácido borónico (12,7 g, 50 mmol) y acetato de paladio (0,44 g, 2 mmol), y reaccionar a 100 °C durante 4 h bajo protección de nitrógeno. Después de la reacción, filtrar, concentrar el filtrado a presión reducida y batir con éter de petróleo/acetato de etilo para obtener el compuesto representado por la fórmula 6.

Etapa 5: Síntesis de 2-cloro-4-(1-isopropil-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazol-4-il)-5-metilpirimidina (compuesto representado por la fórmula 7)

El método de síntesis del compuesto representado por la fórmula 7 fue el mismo que en la realización 52, excepto que se usó éster de pinacol del ácido 1-isopropil-3-metilsulfonyl-1*H*-pirazol-4-borónico en lugar de éster de pinacol del ácido 1-isopropil-1*H*-pirazol-4-borónico.

El acoplamiento de la parte de pirimidina A de CLJ-91 es el mismo que el ejemplo CLJ-44, y luego se obtuvo finalmente CLJ-91. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,38 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 20,6 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 4,63 (p, *J* = 7 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,45 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,30 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,43 (td, *J* = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,58 (qd, *J* = 12,2, 3,9 Hz, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). *m/z*: 546,4784[M+H]⁺.

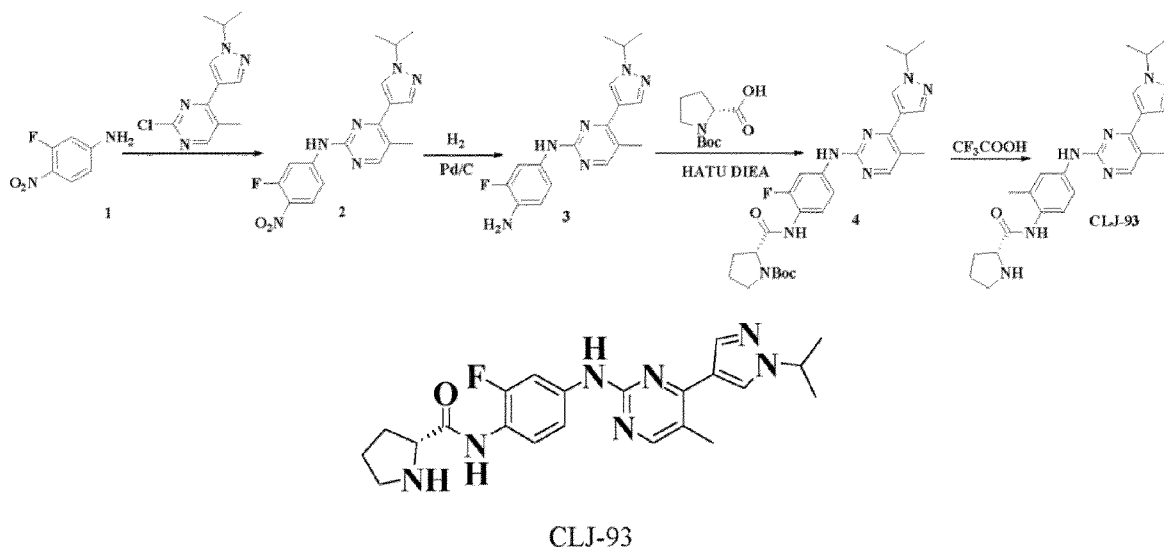
Ejemplo 92 Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-3-etilsulfonyl-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-92)



CLJ-92

El método de síntesis de CLJ-92 fue el mismo que en el ejemplo CLJ-91, excepto que se usó etanotiol en lugar de metantol. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,38 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 20,6 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 15,5, 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 4,63 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,45 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,40 (q, 2H), 3,30 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,43 (td, *J* = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,58 (qd, *J* = 2, 3,9 Hz, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). *m/z*: 560,7054 [M+H]⁺.

Ejemplo 93 Preparación de (R)-2-((2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)carbamoil)pirrolidina (CLJ-93)



5 El método de síntesis de la pirimidina en el compuesto CLJ-93 fue el mismo que en el ejemplo 90, y el método de síntesis de la amina aromática fue el mismo que en el ejemplo 44. Después del acoplamiento, se obtuvo el compuesto representado por la fórmula 2, y se redujo al producto final CLJ-93. Las etapas específicas son las siguientes:

10 Etapa 1: Síntesis de 3-fluoro-N-1-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)-1,4-fenilendiamina (compuesto representado por la fórmula 3)

15 En presencia de hidrógeno (0,4 Mpa), reaccionar 3-fluoro-4-nitro-N-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)anilina (3,6 g, 10 mmol) con paladio al 10 %-carbono (0,36 g) a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la reacción, filtrar, destilar a presión reducida para eliminar el disolvente y secar para obtener el compuesto representado por la fórmula 3.

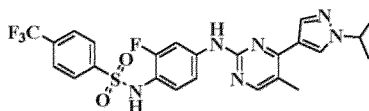
Etapa 2: Síntesis de (R)-terc-butil-2-((2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)carbamoil)pirrolidina (compuesto representado por la fórmula 4)

20 Añadir 3-fluoro-N-1-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)-1,4-fenilendiamina (3,3 g, 10 mmol), Boc-D-prolina (2,6 g, 12 mmol), HATU (4,6 g, 12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,2 g, 25 mmol) a diclorometano (50 ml), y reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la reacción, filtrar y obtener el compuesto representado por la fórmula 4.

25 Etapa 3: Síntesis de (R)-2-((2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)carbamoil)pirrolidina (CLJ-93)

30 Disolver (R)-terc-butil-2-((2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)carbamoil)pirrolidina (0,5 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml), añadir ácido trifluoroacético (2 ml) y reaccionar a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la reacción, añadir una gran cantidad de agua, ajustar el pH a 9, extraer con diclorometano, destilar a presión reducida para eliminar el disolvente y obtener el compuesto CLJ-93. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,58 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 13,8, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 4,63 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 1H), 1,84 - 1,60 (m, 3H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 6H). m/z: 420,2261 [M+H]⁺.

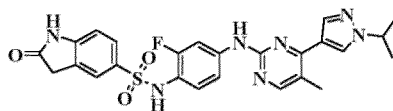
Ejemplo 94 Preparación de N-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (CLJ-94)



40 El método de síntesis de CLJ-94 fue el mismo que en el ejemplo 93, excepto que se usó cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo en lugar de Boc-D-prolina. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,09 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,32 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 -

7,39 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,62 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z: 535,1539 [M+H]⁺.

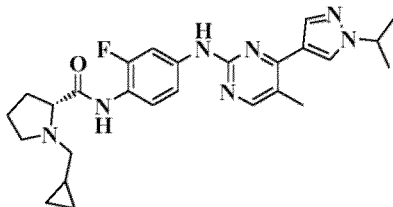
Ejemplo 95 Preparación de N-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)-2-oxoindolin-5-sulfonamida (CLJ-95)



CLJ-95

El método de síntesis de CLJ-95 fue el mismo que en el ejemplo 94, excepto que se usó cloruro de 2-oxoindolin-5-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,72 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 13,1, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,62 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z: 544,1543 [M+Na]⁺.

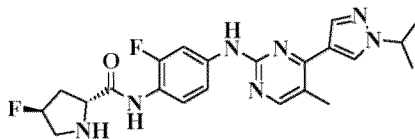
Ejemplo 96 Preparación de (R)-1-(ciclopropilmetil)-N-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)pirrolidin-2-carboxamida (CLJ-96)



CLJ-96

El método de síntesis de CLJ-96 fue el mismo que en el ejemplo 93, excepto que se usó ácido (R)-1-ciclopropilmetil-2-carboxílico en lugar de Boc-D-prolina. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,60 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,63 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 10,2, 4,4 Hz, 1H), 2,43 (td, J = 13,6, 12,4, 6,8 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 0,97 - 0,82 (m, 1H), 0,52 - 0,37 (m, 2H), 0,20 - 0,08 (m, 2H). m/z: 478,2731 [M+H]⁺.

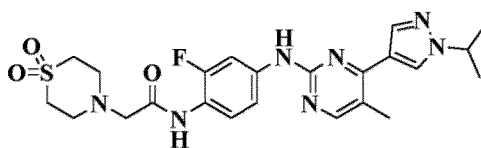
Ejemplo 97 Preparación de (2R,4S)-4-fluoro-N-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)pirrolidin-2-carboxamida (CLJ-97)



CLJ-97

El método de síntesis del compuesto CLJ-97 fue el mismo que en el ejemplo 93, excepto que se usó ácido (2R,4S)-4-fluoro-2-carboxílico en lugar de Boc-D-prolina. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,33 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 1H), 5,26 (dt, J = 53,9, 3,6 Hz, 1H), 4,63 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,19 (ddd, J = 22,2, 13,5, 2,3 Hz, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (dddd, J = 40,1, 14,7, 8,3, 4,3 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z: 464,1986 [M+Na]⁺.

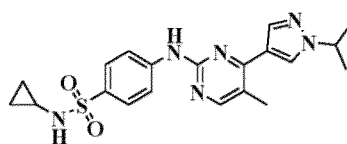
Ejemplo 98 Preparación de 2-(1,1-dioxtiomorfolina)-N-(2-fluoro-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)fenil)acetamida (CLJ-98)



CLJ-98

El método de síntesis del compuesto CLJ-98 fue el mismo que en el ejemplo 93, excepto que se usó 2-(1,1-dioxotiomorfolina) en lugar de Boc-D-prolina. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,58 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 13,8, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 4,63 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 3,11 - 3,03 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 6H). m/z: 524,1856 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Ejemplo 99 Preparación de N-ciclopropil-4-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)benzenosulfonamida (CLJ-99)

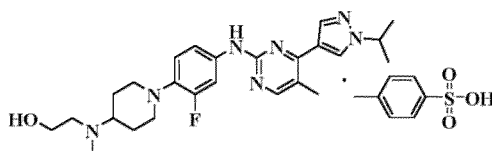


CLJ-99

El método de síntesis del compuesto CLJ-99 fue el mismo que en el ejemplo 93, excepto que se usó ácido 4-aminobenzenosulfónico en lugar de 3-fluoro-4-nitroanilina y se usó ciclopropilamina en lugar de Boc-D-prolina. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,86 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,65 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (dt, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,52 - 0,42 (m, 2H), 0,42 - 0,31 (m, 2H). m/z: 435,1579 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Preparación de sal

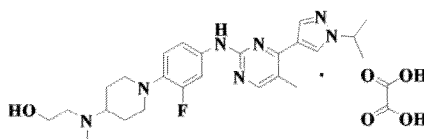
Ejemplo 44a Preparación de p-toluenosulfonato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44a)



CLJ-44a

Añadir el compuesto CLJ-44 (468 mg, 1 mmol) a 10 ml de alcohol etílico absoluto, y calentar hasta 85 °C. Después de que la solución de reacción fuera transparente, añadir ácido p-toluenosulfónico (172 mg, 1 mmol), reaccionar durante 30 min, enfriar hasta temperatura ambiente, precipitar el sólido, filtrar, lavar la torta del filtro con alcohol etílico absoluto y secar al vacío a 45 °C durante 4 h.

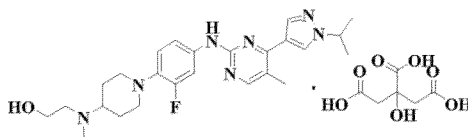
Ejemplo 44b Preparación de p-oxalato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44b)



CLJ-44b

El método de preparación del oxalato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido oxálico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

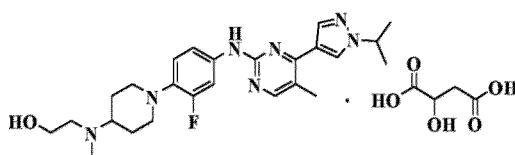
Ejemplo 44c Preparación de citrato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44c)



CLJ-44c

5 El método de preparación del citrato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido cítrico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

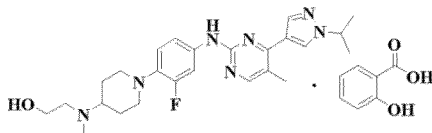
10 Ejemplo 44d Preparación de malato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44d)



CLJ-44d

15 El método de preparación del malato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido málico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

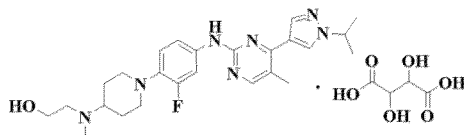
Ejemplo 44e Preparación de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-aminosalicilato (CLJ-44e)



CLJ-44e

20 El método de preparación del salicilato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido salicílico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

25 Ejemplo 44f Preparación de tartrato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44f)

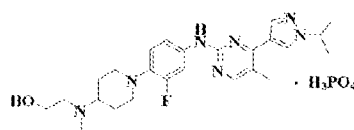


CLJ-44f

30 El método de preparación del tartrato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido tartárico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

Ejemplo 44g Preparación de fosfato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44g)

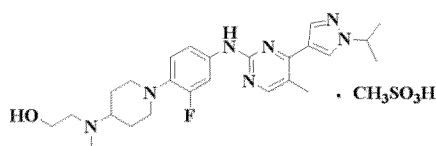
35



CLJ-44g

El método de preparación del fosfato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido fosfórico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

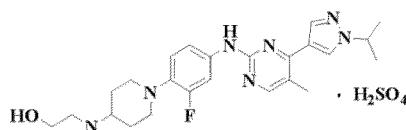
Ejemplo 44h Preparación de metanosulfonato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44h)



CLJ-44h

El método de preparación del metanosulfonato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido metanosulfónico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

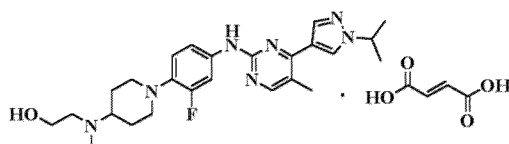
Ejemplo 44i Preparación de sulfato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44i)



CLJ-44i

El método de preparación del sulfato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido sulfúrico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

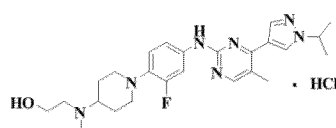
Ejemplo 44j Preparación de fumarato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44j)



CLJ-44j

El método de preparación del fumarato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido fumárico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

Ejemplo 44k Preparación de clorhidrato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxietil-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-44k)

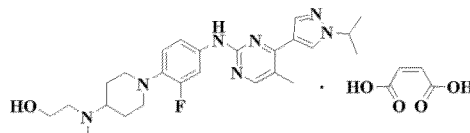


CLJ-44k

El método de preparación del clorhidrato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido clorhídrico en

lugar de ácido p-toluenosulfónico.

Ejemplo 44l Preparación de maleato de 5-metil-N-(3-fluoro-4-(4-N-hidroxi-4-N-metilaminopiperidin-1-il)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (CLJ-441)



CLJ-441

El método de preparación del maleato fue el mismo que en el ejemplo 44a, excepto que se usó ácido maleico en lugar de ácido p-toluenosulfónico.

Experimento de actividad farmacológica

Los siguientes experimentos representativos (no limitados a los mismos) se usaron para analizar la actividad biológica de los compuestos de la presente invención.

Inhibición de la proliferación celular por el experimento de MTT

Se usaron MV4-11, MOLM-13 y SET-2 para determinar la influencia del compuesto de prueba de la presente invención sobre la actividad de células cancerosas. MV4-11 y MOLM-13 eran líneas celulares de leucemia humana de la American Type Culture Collection (ATCC), que expresan el receptor de FLT3 y que contienen la mutación FLT3-ITD; y SET-2 era una célula de trombocitemia primaria adquirida de Chengdu Bowerston Biotechnology Co., Ltd., China, que expresa de manera continua el receptor de JAK2 y que contiene la mutación de V617F.

Se llenó una placa de Petri de 96 pocillos con células MV4-11, MOLM-13 y SET-2 con 100 μ l de IMDM como medio, que contenía suero bovino fetal al 10 % (100 ml/botella, adquirido de Grassland Luye Bio-Engineering Materials Co., Ltd. y criopreservado a 20 °C), y con 10.000-15.000 células en cada pocillo. El compuesto de prueba se preparó en DMSO al 100 % y se añadió a las células para alcanzar la concentración de 100 nM a 0,032 nM (6 puntos de concentración a una concentración de dilución de 5 veces) con CO₂ al 5 % a 37 °C durante 72 h. En el punto final, se añadieron 20 μ l de MTT (5 mg/ml) a cada pocillo, y las células se incubaron durante otras 1-3 h. Después del tratamiento con SDS al 20 % durante la noche, se obtuvo el valor de absorbancia DO a una longitud de onda de 570 nM mediante un espectrofotómetro (Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.). Los valores de CI₅₀ se calcularon usando el porcentaje de crecimiento en comparación con los controles no tratados.

Experimento de actividad quinasa *in vitro*

Se añadieron solución tampón (MOPs 8 mM, pH 7,0, EDTA 0,2 mM, MnCl₂ 10 mM), quinasa que va a someterse a prueba, sustrato de quinasa que va a someterse a prueba, acetato de magnesio 10 mM y solución de γ -33P-ATP, y compuestos con diferentes concentraciones a un tubo de reacción a la vez, después se añadió MgATP para iniciar el proceso de reacción enzimática, y se incubaron a temperatura ambiente durante 40 min. A continuación, la reacción se terminó con 5 μ l de tampón fosfato al 3%, y se valoraron 10 μ l de la solución de reacción sobre la membrana Filtermat A, se lavó con solución de fosfato 75 mM tres veces, cada vez durante 5 min, y después se lavó con metanol una vez. Finalmente, la membrana de Filtermat A se secó y se llevó a cabo el recuento de centelleo. El valor del recuento de centelleo reflejó el grado de fosforilación del sustrato, indicando así la inhibición de la actividad quinasa. @500 nM indica la tasa de inhibición (%) de la enzima a un nivel de 500 nM, y los datos se midieron por Eurofins. Los resultados del experimento se muestran en la tabla 1:

Tabla 1 Valor de CI₅₀ y actividad quinasa del compuesto de prueba sobre la inhibición de la proliferación celular de MV4-11

Los compuestos no son según la presente invención

Compuestos de prueba	****: 1-10 nM; ***: 10-100 nM; **: 100-1000 nM; *: >1000 nM			Actividad quinasa @500 nM	
	MV4-11 FLT3-ITD+/+	MOLM-13 FLT3-ITD-/+	SET-2 (V617F)	FLT3	JAK2
⊗CLJ-1	**	**	*	33	46
⊗CLJ-2	**	**	*	25	30
⊗CLJ-3	**	**	*	29	45
⊗CLJ-4	**	**	*	28	38

ES 3 000 079 T3

⊗CLJ-5	**	**	*	34	40
⊗CLJ-6	*	*	*	34	30
⊗CLJ-7	**	**	*	28	38
⊗CLJ-8	**	**	*	40	30
⊗CLJ-9	***	**	*	20	27
⊗CLJ-10	*	**	*	25	37
⊗CLJ-11	***	**	*	94	78
⊗CLJ-12	*	*	*	20	27
⊗CLJ-13	***	**	*	95	89
⊗CLJ-14	**	**	*	92	90
⊗CLJ-15	***	**	*	94	93
⊗CLJ-16	***	**	*	95	96
⊗CLJ-17	***	**	**	94	90
CLJ-18	***	**	**	93	93
⊗CLJ-19	***	**	**	95	92
⊗CLJ-20	**	**	**	95	97
⊗CLJ-21	**	**	**	75	89
⊗CLJ-22	**	**	**	80	79
⊗CLJ-23	**	*	**	40	49
⊗CLJ-24	**	*	*	32	28
⊗CLJ-25	**	*	*	12	23
⊗CLJ-26	*	*	*	30	19
⊗CLJ-27	**	*	*	24	34
⊗CLJ-28	*	*	*	21	25
⊗CLJ-29	*	*	*	12	19
⊗CLJ-30	***	**	**	96	89
CLJ-31	*	*	*	18	25
⊗CLJ-32	***	**	**	95	90
⊗CLJ-33	*	*	*	23	34
⊗CLJ-34	***	**	**	95	93
⊗CLJ-35	***	**	**	91	92
CLJ-36	***	***	**	99	97
CLJ-37	***	**	**	97	98
CLJ-38	***	**	**	72	93
CLJ-39	***	**	**	90	94
⊗CLJ-40	***	***	**	94	96
CLJ-41	***	**	**	97	102
CLJ-42	***	**	**	95	100
CLJ-43	***	**	**	94	95
CLJ-44	****	***	***	99	100
CLJ-45	****	***	**	98	91
CLJ-46	****	***	**	98	102
CLJ-47	****	***	**	94	93
CLJ-48	**	**	**	96	93
CLJ-49	**	**	**	91	95
CLJ-50	**	*	*	90	89
CLJ-51	**	****	**	93	95
CLJ-52	****	***	**	102	106
CLJ-53	****	***	**	98	100
⊗CLJ-54	*	*	*	23	17
⊗CLJ-55	*	*	*	20	25
CLJ-56	***	***	**	96	99
CLJ-57	****	***	**	96	97
CLJ-58	****	***	**	96	95
CLJ-59	****	**	**	97	98
CLJ-60	****	***	**	97	100
CLJ-61	****	***	**	98	99
CLJ-62	****	**	**	96	100
CLJ-63	****	**	**	99	99
CLJ-64	****	***	**	98	98
CLJ-65	***	***	**	89	90
CLJ-66	***	**	**	94	93

CLJ-67	***	**	**	98	96
CLJ-68	**	**	**	98	99
CLJ-69	****	**	**	90	93
CLJ-70	***	***	**	91	90
CLJ-71	****	***	**	93	91
CLJ-72	***	***	**	92	92
CLJ-73	**	**	**	97	91
CLJ-74	***	***	***	97	98
CLJ-75	****	****	***	99	96
⊗CLJ-76	**	**	**	67	59
⊗CLJ-77	**	**	**	55	54
⊗CLJ-78	**	**	**	57	46
⊗CLJ-79	**	**	**	45	44
⊗CLJ-80	**	*	*	23	34
⊗CLJ-81	*	*	*	22	34
⊗CLJ-82	*	*	*	12	20
⊗CLJ-83	***	***	**	89	88
⊗CLJ-84	**	**	**	78	79
⊗CLJ-85	**	*	*	67	56
⊗CLJ-86	**	*	*	45	37
⊗CLJ-87	*	*	*	45	39
⊗CLJ-88	*	*	*	32	20
⊗CLJ-89	**	*	***	47	99
⊗CLJ-90	***	***	**	95	97
CLJ-91	***	***	**	97	100
CLJ-92	***	***	**	98	104
⊗CLJ-93	***	***	**	97	100
⊗CLJ-94	***	***	**	94	99
⊗CLJ-95	**	**	**	67	66
⊗CLJ-96	**	**	**	56	73
⊗CLJ-97	***	***	**	101	99
⊗CLJ-98	***	***	**	95	97
⊗CLJ-99	***	***	**	97	100

Los resultados mostraron que la mayoría de los compuestos que van a someterse a prueba de la presente invención tenían buena actividad inhibidora contra la proliferación celular de MV4-11, MOLM-13 y SET-2, así como contra JAK2 y FLT3, y eran inhibidores novedosos y prometedores para el tratamiento de enfermedades relacionadas con JAK2-FLT3-ITD.

Tabla 2 Experimentos farmacocinéticos de compuestos preferidos de la presente invención

Compuestos preferidos	Parámetros relacionados				
	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng • h/ml)	F (%)
CLJ-44	192±24	179 ± 20	0,21 ± 0,023	1001 ± 289	67
CLJ-52	102±34	1,5±0,4	4,1±1,3	2552 ± 379	58
CLJ-91	89 ± 55	4,1±3,6	7,8±2,1	1510 ± 1097	43
⊗CLJ-94	56,5±12,9	2,3±1,5	5,9±2,3	304,8 ± 109	31

Los compuestos de prueba con buena actividad se seleccionaron para la determinación de parámetros relevantes de farmacocinética, y los resultados mostraron que muchos compuestos mostraban buena biodisponibilidad y semivida.

Tabla 3 Actividad de compuestos preferidos de la presente invención sobre inhibidores de quinasa JAK1/2/3 y FLT3

Compuestos preferidos	JAK2 (CI ₅₀ , nM)	FLT3 (CI ₅₀ , nM)	JAK1 (CI ₅₀ , nM)	JAK3 (CI ₅₀ , nM)
CLJ-38	2	9	58	35
CLJ-44	0,7	4,0	37	46
CLJ-52	1	9	47	23
CLJ-91	3	11	121	103
⊗CLJ-94	2	15	76	39

Los resultados mostraron que múltiples compuestos preferidos de la presente invención tenían buena actividad inhibidora enzimática *in vitro* y buena selectividad.

Se seleccionó el compuesto preferido representativo CLJ-52 para realizar el experimento de inmunotransferencia en proteínas relacionadas con la ruta de señalización de JAK2/FLT3, y se usaron células MV4-11 con FLT3 altamente expresado y células SET-2 con JAK2 altamente expresado. Los resultados mostraron que el compuesto preferido inhibía significativamente la autofosforilación de JAK2/FLT3 en una relación dependiente de la dosis, y tenía el mismo efecto sobre proteínas relacionadas con la ruta, tales como STAT5. El compuesto preferido mostró un efecto débil sobre el subtipo de JAK JAK1, lo que concordaba con los resultados de la quinasa, indicando la buena selectividad del compuesto preferido.

Se seleccionó CLJ-52 para experimentos con animales combinando parámetros farmacocinéticos excelentes y actividades celulares y enzimáticas excelentes del compuesto optimizado. Se usaron células MV4-11 y células SET-2 para establecer un modelo de xenoinjerto de ratón para investigar la eficacia. El régimen de dosificación fue administración oral todos los días. Los resultados mostraron que la tasa de inhibición tumoral de CLJ-52 en el modelo de MV4-11 fue del 93 % a 60 mg/kg, y no hubo cambios significativos en el peso corporal de los ratones, y sin muerte; y que en el modelo de SET-2 fue del 85 % a 60 mg/kg; los experimentos de supervivencia también mostraron que CLJ-52 puede prolongar significativamente la supervivencia de ratones portadores de tumores. En conclusión, CLJ-52 tiene un buen efecto inhibidor del crecimiento tumoral *in vivo*.

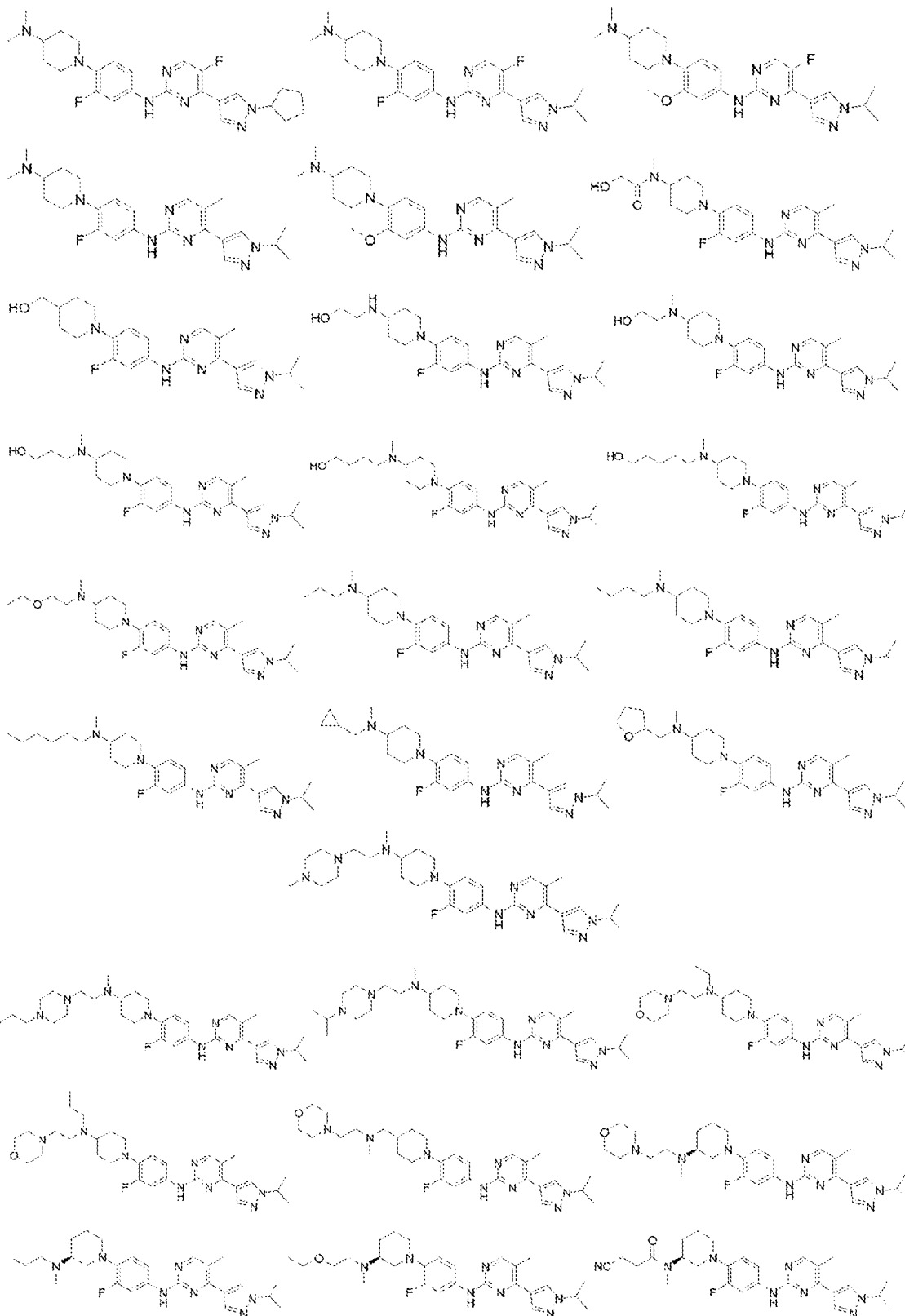
Tabla 4 Experimento farmacodinámico *in vivo* del compuesto preferido CLJ-52

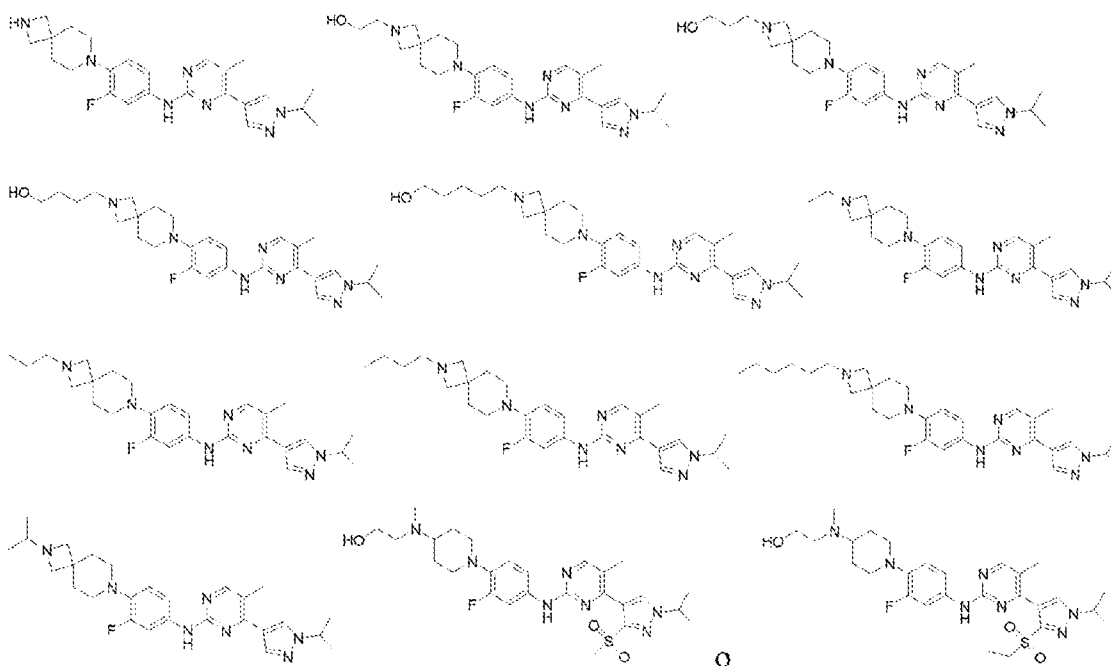
Modelo tumoral	Régimen de dosificación	Dosis (mg/kg)	Días de supervivencia (d)	Tasa de inhibición tumoral (%)
MV4-11	QDx6	30	6/6	58
		60	6/6	93
SET-2		30	6/6	66
		60	6/6	85

Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con descripciones generales, realizaciones y experimentos específicos, pueden realizarse algunas modificaciones o mejoras sobre la base de la presente invención, como resultará obvio para los expertos en el campo. Por lo tanto, modificaciones o mejoras realizadas sin apartarse de la presente invención están dentro del alcance de protección de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de pirimidina 2,4-disustituido, cuya fórmula estructural es como se muestra a continuación:





2. Una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de pirimidina 2,4-disustituido según la reivindicación 1, en donde comprende además p-toluenosulfonato, oxalato, citrato, malato, salicilato, tartrato, fosfato, metanosulfonato, sulfato, fumarato, clorhidrato y/o maleato.
3. Un hidrato farmacéuticamente aceptable del derivado de pirimidina 2,4-disustituido según la reivindicación 1 o 2.
4. Una composición farmacéutica, que es una formulación preparada a partir del derivado de pirimidina 2,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la sal según la reivindicación 2 o el hidrato según la reivindicación 3 con la adición de un ingrediente auxiliar farmacéuticamente aceptable; preferiblemente, siendo la formulación un comprimido, una cápsula, polvo, gránulo, ungüento, solución, suspensión, inyección, inhalante, gel, microesfera o aerosol; más preferiblemente, siendo la formulación una inyección oral o intravenosa.
5. Derivado de pirimidina 2,4-disustituido según la reivindicación 1, la sal según la reivindicación 2, el hidrato según la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso en la preparación de un inhibidor de JAK2.
6. Derivado de pirimidina 2,4-disustituido según la reivindicación 1, la sal según la reivindicación 2, el hidrato según la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso en la preparación de un inhibidor de FLT3.
7. Derivado de pirimidina 2,4-disustituido según la reivindicación 1, la sal según la reivindicación 2, el hidrato según la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un tumor, preferiblemente un tumor sólido y/o un tumor hematológico; comprendiendo el tumor sólido linfoma, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma linfocítico crónico, linfoma linfoplasmático, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer esofágico, cáncer de cuello, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, cáncer cerebral, linfoma, hiperplasia epidérmica, psoriasis y/o próstata, y comprendiendo el tumor hematológico leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica crónica, leucemia neutrofílica crónica, leucemia aguda de células indiferenciadas, síndrome mielodisplásico, trastorno mielodisplásico, mielofibrosis, mieloma múltiple y/o mielosarcoma.
8. Derivado de pirimidina 2,4-disustituido según la reivindicación 1, la sal según la reivindicación 2, el hidrato según la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad inmunitaria, preferiblemente psoriasis, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondiloartritis anquilopoyética, polimiositis, dermatomiositis, periarteritis nodular, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo, esclerodermia, lupus eritematoso profundo, tiroiditis

- 5 crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes tipo I y tipo II, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia grave, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Addison, respuesta inmunitaria anómala, artritis, dermatitis y/o dermatitis por radiación; especialmente psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple y/o lupus eritematoso sistémico.
9. Derivado de pirimidina 2,4-disustituido según la reivindicación 1, la sal según la reivindicación 2, el hidrato según la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad inflamatoria, preferiblemente enteritis inflamatoria, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad ósea inflamatoria, enfermedad pulmonar inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, hepatitis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, inflamación postoperatoria o postraumática, neumonía, nefritis, meningitis, urocistitis, esofagitis, daño de la mucosa gástrica, meningitis, espondilitis, artritis, dermatitis, neumonía crónica, bronquitis, infarto pulmonar, silicosis y/o sarcoidosis pulmonar.
- 10
- 15

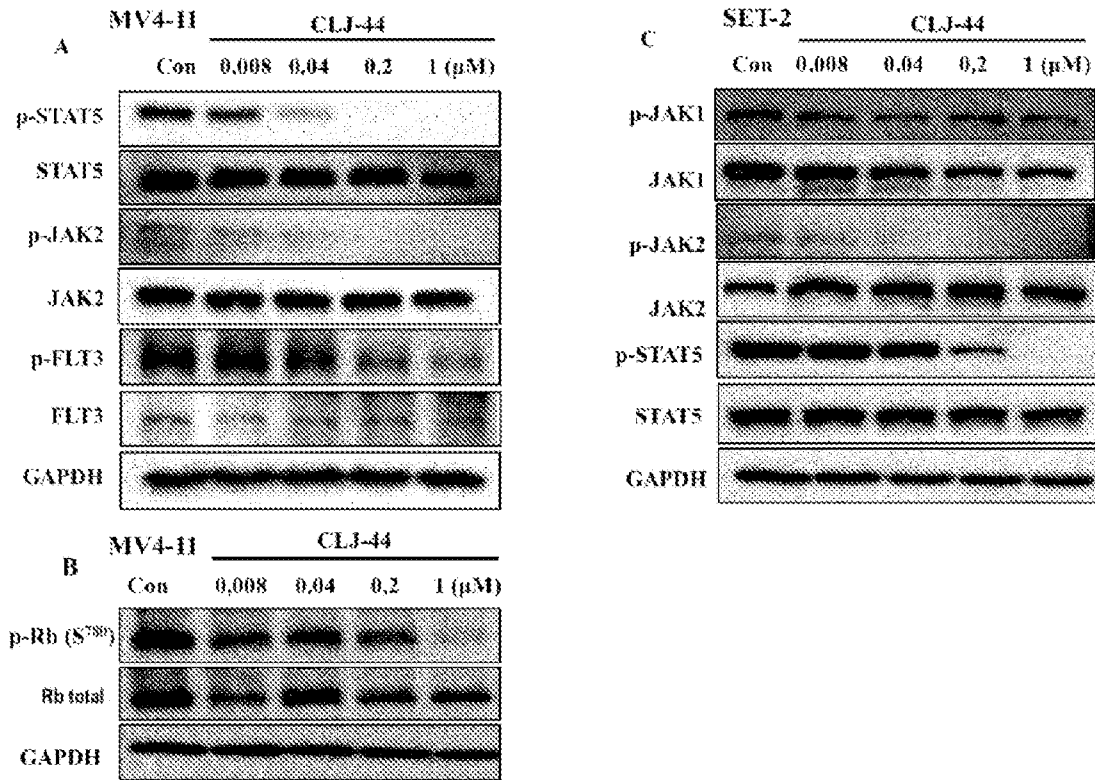


Fig. 1

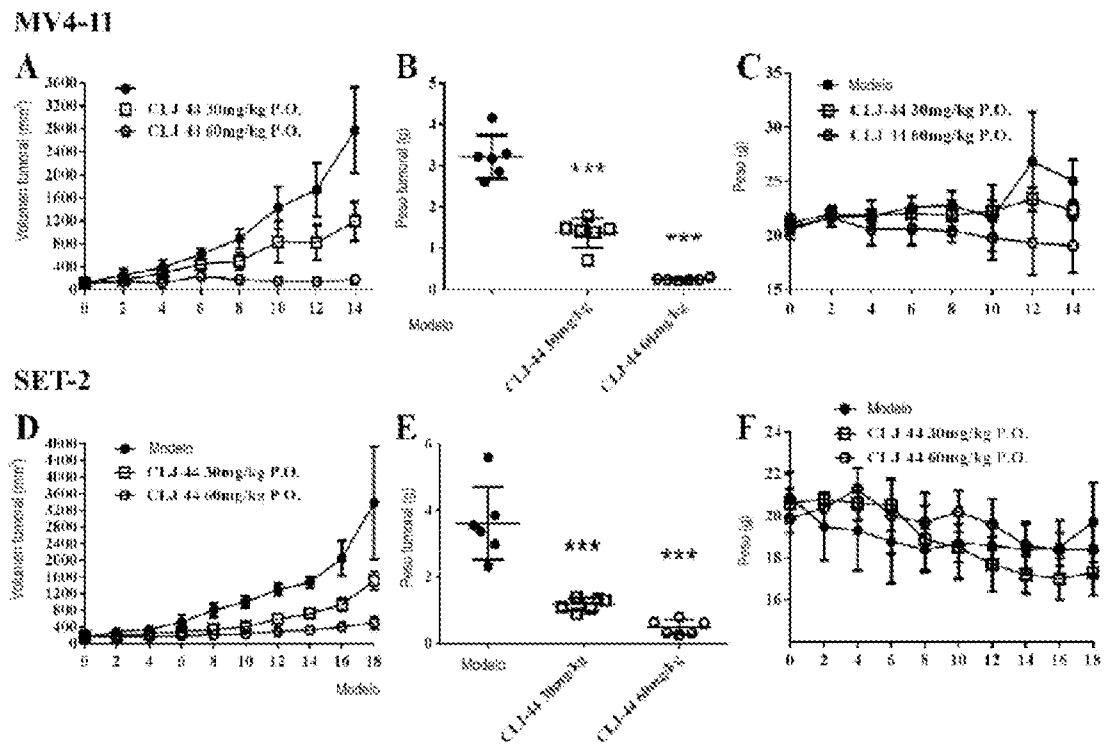


Fig. 2

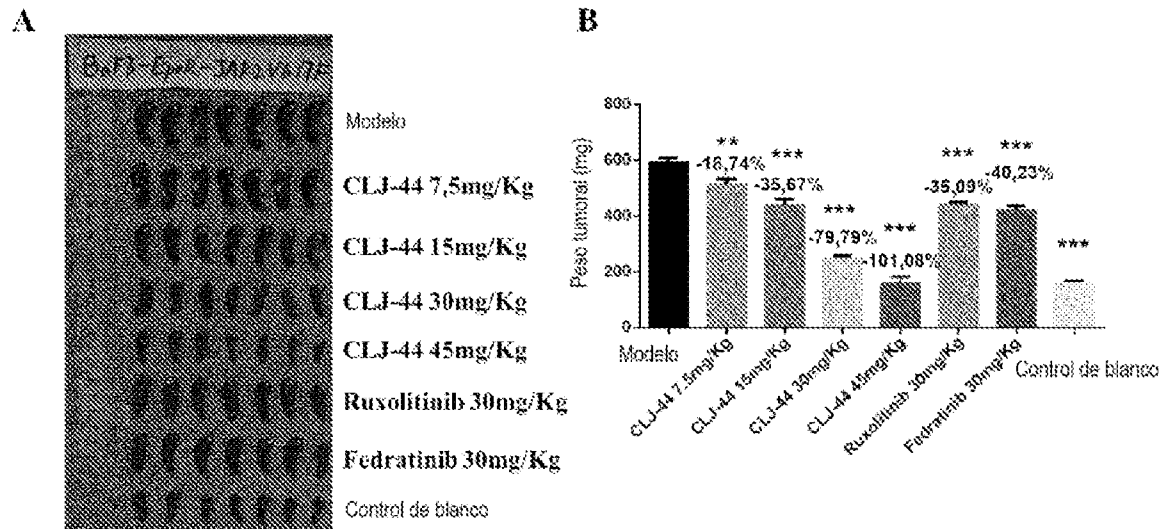


Fig. 3

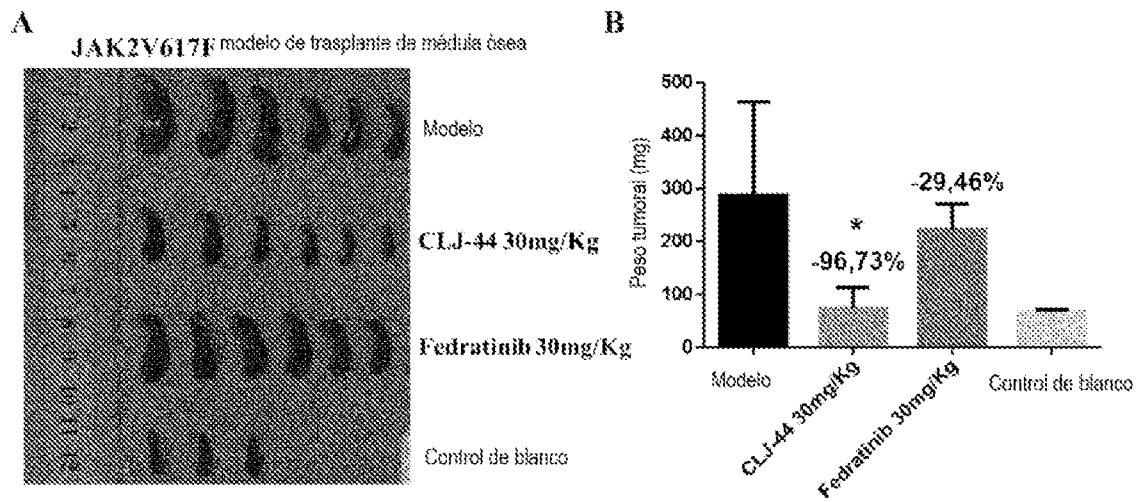


Fig. 4

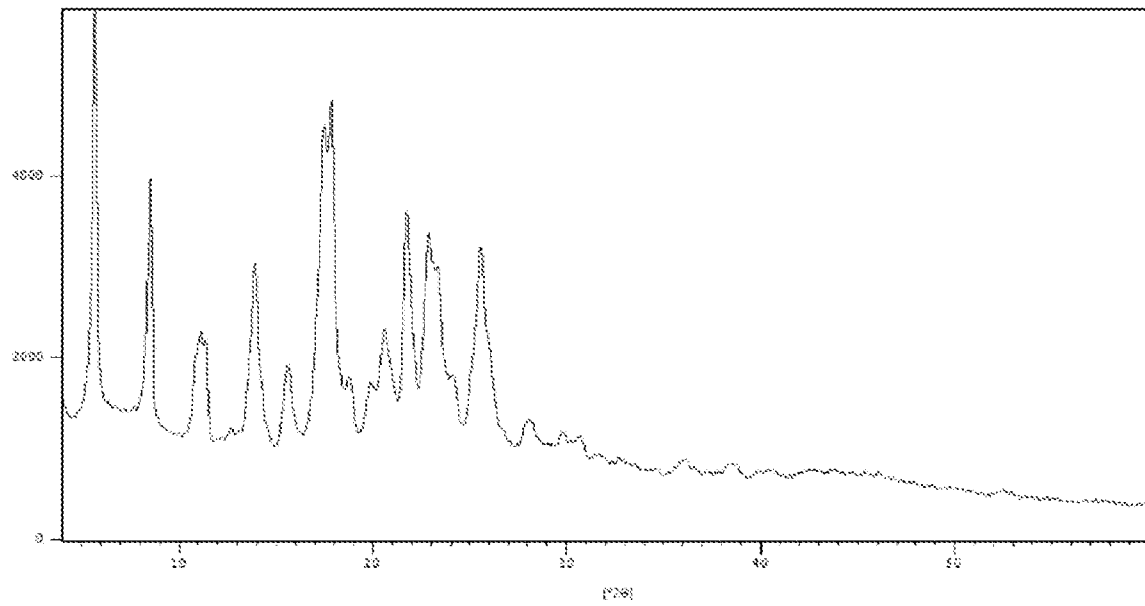


Fig. 5

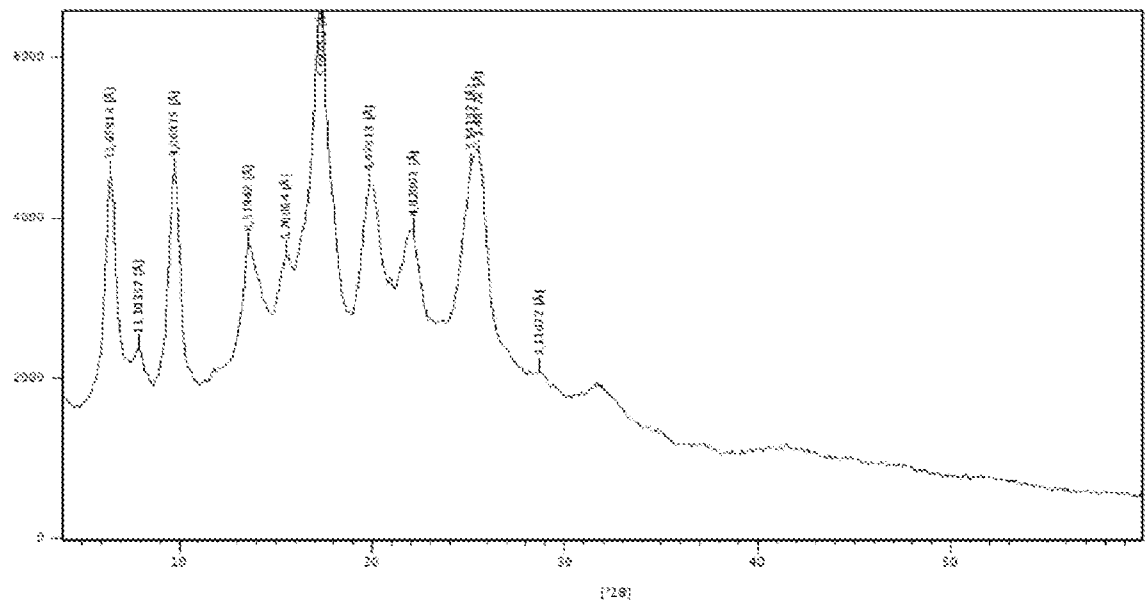


Fig. 6

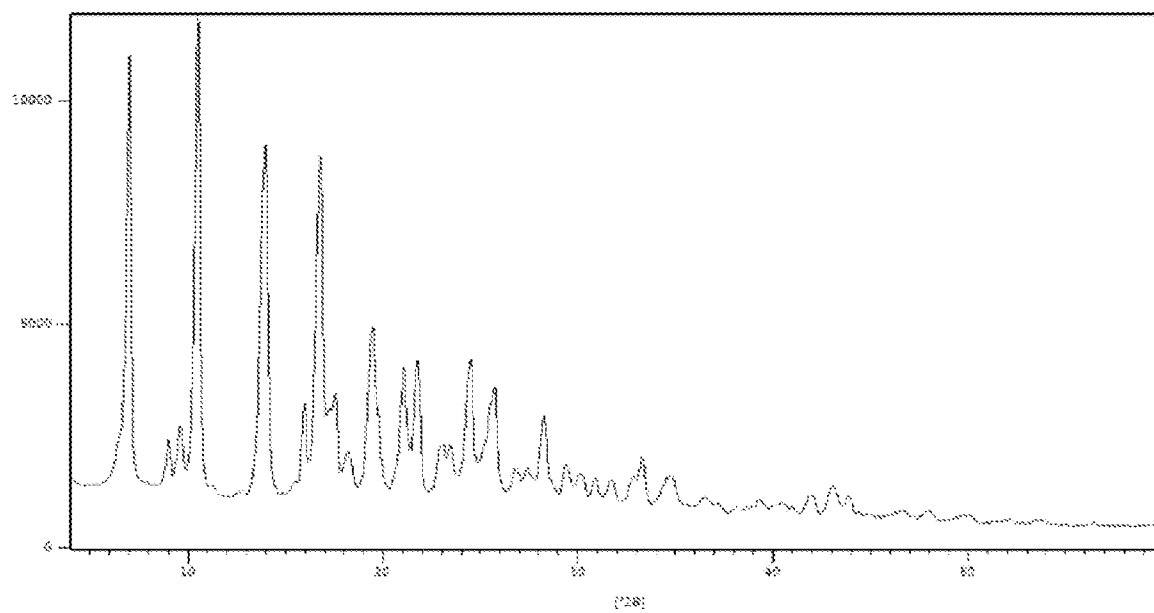


Fig. 7

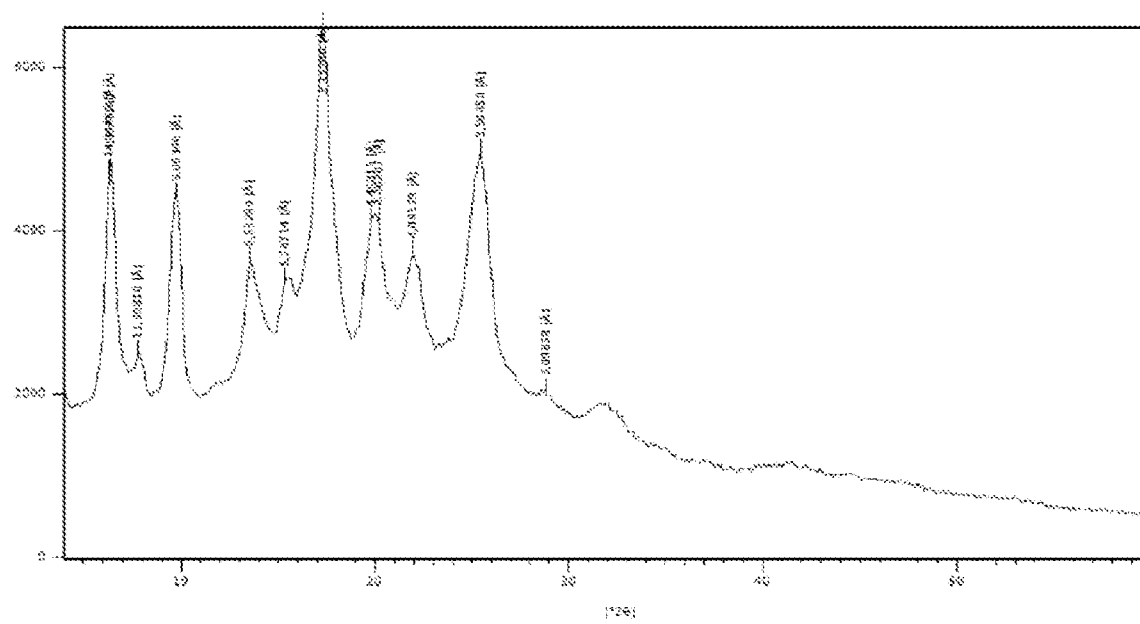


Fig. 8

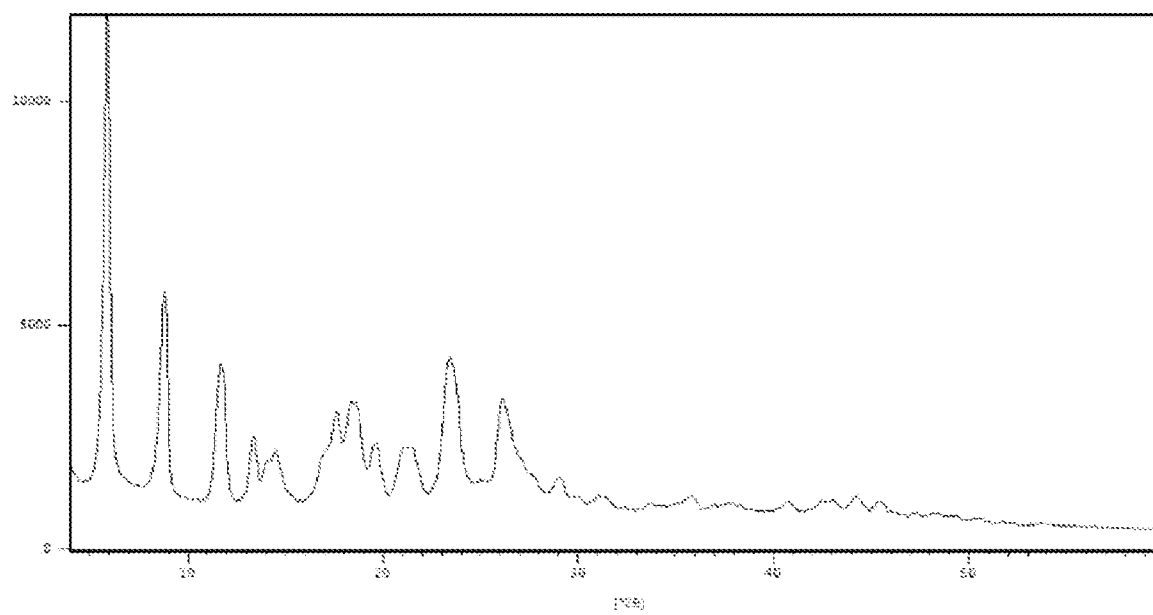


Fig. 9

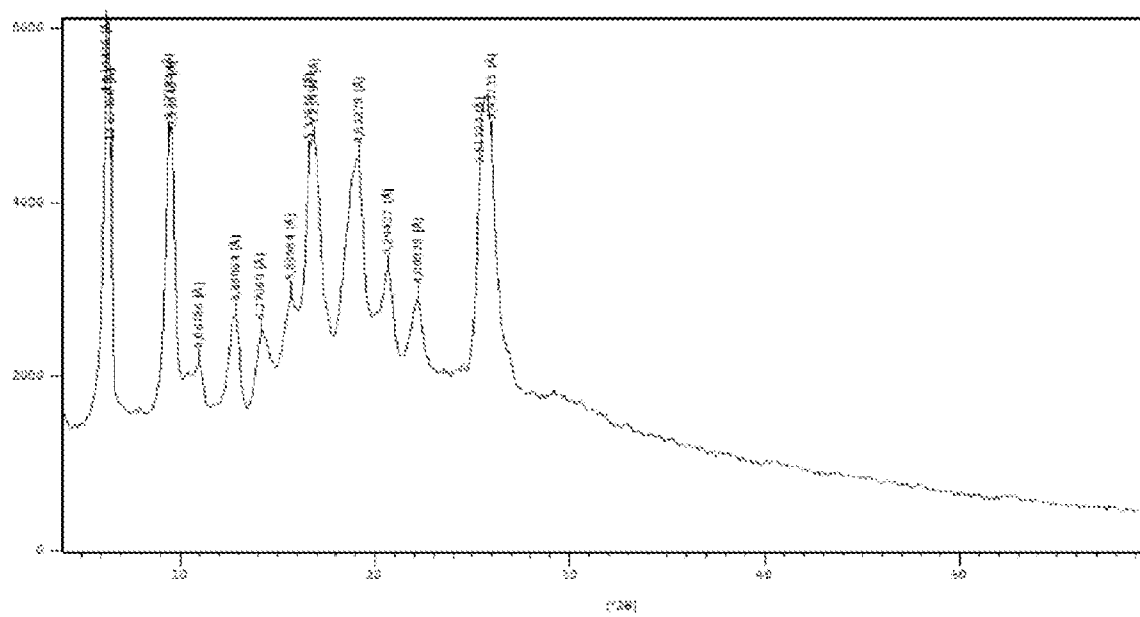


Fig. 10

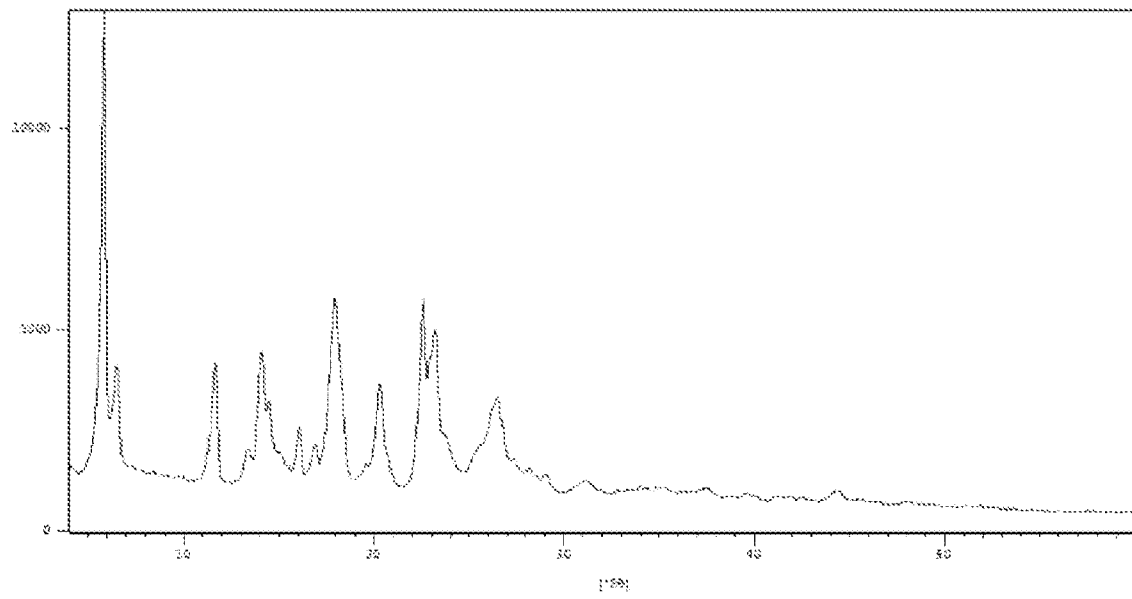


Fig. 11

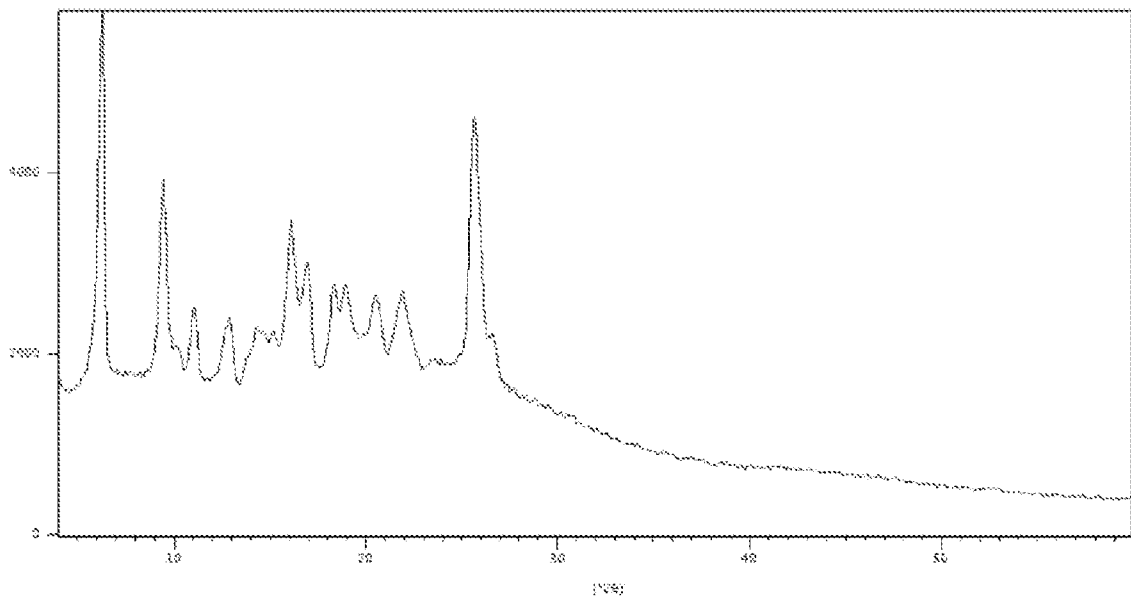


Fig. 12

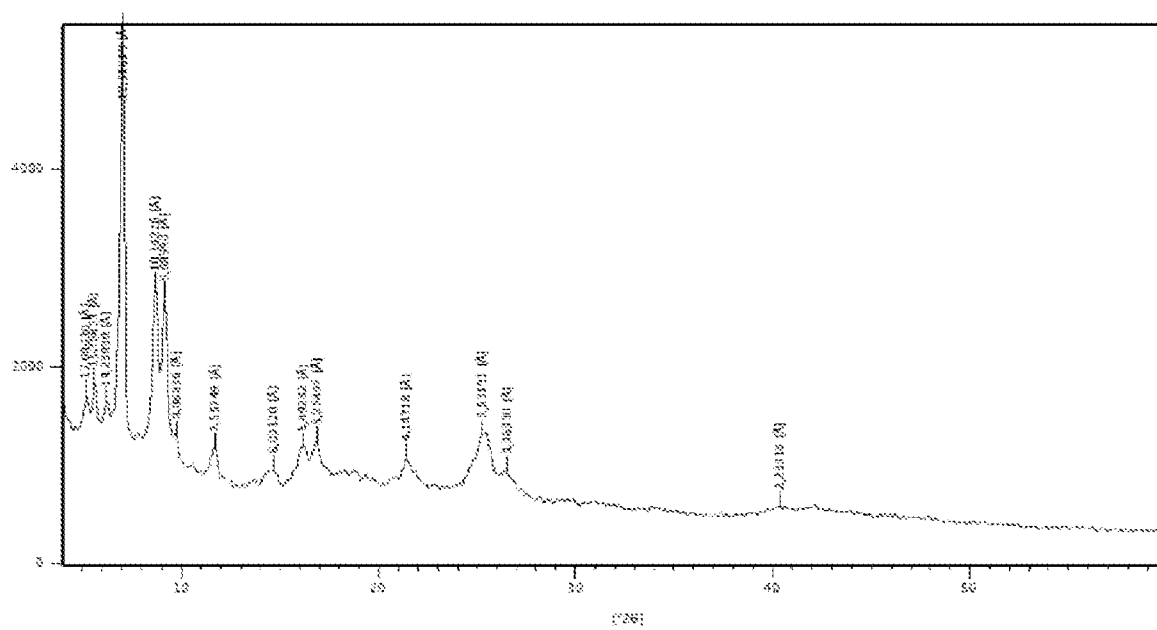


Fig. 13

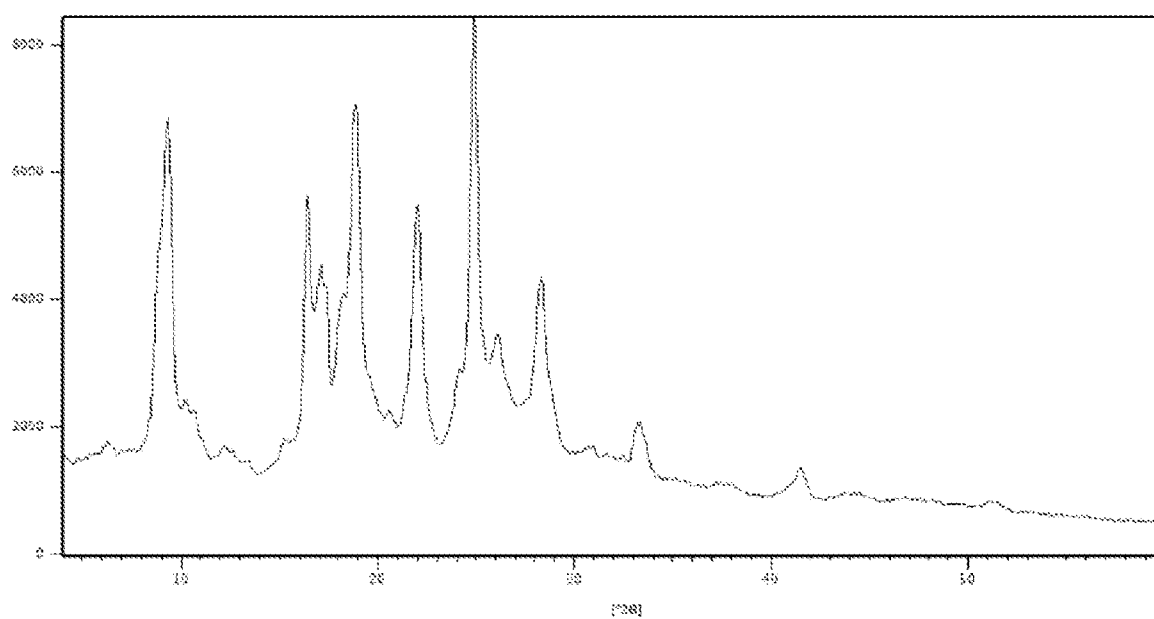


Fig. 14