

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 484**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 251/18	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	
A61K 31/505	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61P 9/02	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2019 PCT/CN2019/073355**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2019 WO19149164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2019 E 19748259 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024 EP 3746424**

54 Título: **Inhibidores de ERBB/BTK**

30 Prioridad:

31.01.2018 WO PCT/CN2018/074791
30.11.2018 WO PCT/CN2018/118569

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.08.2024

73 Titular/es:

DIZAL (JIANGSU) PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
No. 199 Liangjing Road Zhangjiang Hi-Tech Park
Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:

LI, ZHENGTAO;
ZOU, HAO;
ZHU, WEI;
SHEN, CHANGMAO;
WANG, RUMIN;
LIU, WENGENG;
CHEN, XIANG;
TSUI, HONCHUNG;
YANG, ZHENFAN y
ZHANG, XIAOLIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 977 484 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de ERBB/BTK

5 Campo de la exposición

La presente exposición se refiere a compuestos que inhiben los ErbB (p. ej., EGFR o Her2), especialmente las formas mutantes de los ErbB, y/o que inhiben la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés). La presente exposición se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos en forma de un ingrediente activo, y la utilización de los compuestos en la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de trastornos asociados a formas mutantes de ErbB (p. ej., EGFR o Her2) y/o a BTK.

Antecedentes

Los receptores de tirosina quinasa de la familia de ErbB actúan transmitiendo señales desde el exterior de una célula al interior mediante la activación de efectores de segundo mensajero mediante un suceso de fosforilación en sus residuos de fosforilación de tirosina. Una variedad de procesos celulares está modulada por estas señales, incluyendo la proliferación, la utilización de carbohidratos, la síntesis de proteínas, la angiogénesis, el crecimiento celular y la supervivencia celular. La desregulación de la señalización de la familia de ErbB modula la proliferación, invasión, metástasis, angiogénesis y supervivencia de las células tumorales y podría estar asociada a muchos cánceres humanos, incluyendo los cánceres de pulmón, de cabeza y cuello, y de mama. Se proporcionan revisiones detalladas de la señalización de receptores ErbB y su participación en la tumorigénesis en New England Journal of Medicine, 2008, vol. 358:1160-74 y Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004, vol. 319: 1-11.

Se ha observado que EGFR está sobreexpresado y/o mutado en muchos cánceres, tales como gliomas y carcinoma pulmonar microcítico. Actualmente se encuentran clínicamente disponibles fármacos anticáncer con diana en EGFR, incluyendo, por ejemplo, gefitinib (IRESSAT®), erlotinib (TARCEVA®), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), panitumumab (VECTIBIX), cetuximab (ERBITUX), osimertinib (TAGRISSO, AZD9291) y afatinib (GIOTRIF). En la mayoría de pacientes que recaen, resistencia farmacológica adquirida, se ha detectado mutación de EGFR en el residuo T790M en por lo menos la mitad de dichos pacientes clínicamente resistentes. Además, la mutación T790M también podría ser preexistente; por ejemplo, hay pacientes con la mutación L858R/T790M que nunca han recibido tratamiento con gefitinib, y las mutaciones de línea germinal de EGFR T790M se han asociado a determinados cánceres de pulmón hereditarios, lo que sugiere que la mutación T790M podría tener un papel oncogénico independiente. Los fármacos actualmente en desarrollo, incluyendo los inhibidores covalentes de segunda generación, tales como BIBW2992, HKI-272 y PF-0299804, resultan eficaces contra la mutación T790M resistente a los fármacos actuales, aunque muestran toxicidades limitantes de dosis debido a la inhibición concurrente del EGFR de tipo salvaje (WT, por sus siglas en inglés). También se ha informado de efectos adversos, tales como erupciones cutáneas y diarrea, que se considera relacionadas con la inhibición de las rutas de señalización de EGFR WT en células cutáneas e intestinales normales, en >60 % de los pacientes de cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) tratados con gefitinib o erlotinib (Zhou C.C. et al, Journal of Clinical Oncology, 2011, vol. 12: 735-42; Mok TS et al. New England Journal of Medicine, 2009, vol. 361: 947-57).

Se observaron inserciones en el exón 20 de EGFR en aproximadamente 4 % a 9,2 % de los cánceres pulmonares mutantes para EGFR (Mitsudomin y Yatabe FEBS J., 2010; 277 (2):301-8), la mayoría de los cuales ocurren en la región codificante de los aminoácidos 767 a 774 del exón 20, dentro del bucle que sigue la hélice C del dominio quinasa de EGFR (Yasuda et al. Lancet Oncol., 2012; 13(1): e23-31). Los pacientes con cáncer de pulmón portadores de mutaciones por inserción típicas en el exón 20 de EGFR se informó que no respondían a gefitinib, erlotinib o afatinib (Yasuda et al. Lancet Oncol., 2012, 13(1): e23-31; Yasuda et al. Sci Transl Med., 2013, 5(216):216ra177).

Puede ocurrir la sobreexpresión de Her2 en carcinoma de mama, ovárico, de vejiga, carcinoma pulmonar no microcítico, así como en varios otros tipos tumorales. Entre los fármacos anticáncer disponibles clínicamente con diana en Her2 se incluyen el trastuzumab (también conocido como Herceptin). Aunque dos tercios de los pacientes de cáncer de mama responden bien a Herceptin, algunos pacientes de cáncer de mama positivos para HER2 no responden al fármaco. Es posible que el grupo no respondedor de pacientes presente una mutación de resistencia a fármaco en Her2. También se ha encontrado una mutación por inserción de cuatro aminoácidos, YVMA, en el codón 775 del exón 20 de Her2 en aproximadamente 2 % a 4 % de los pacientes de cáncer pulmonar no microcítico no fumadores, y los pacientes que presentan tales mutaciones YVMA de Her2 se ha encontrado que en gran medida son resistentes a los inhibidores de EGFR conocidos (Arcila et al., Clin. Cancer Res., 2012, 18:4910-4918).

La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es un miembro de la familia Tec relacionada con src de tirosina quinasas citoplasmáticas, las cuales se expresan predominantemente en las células B y se distribuyen en el sistema linfático, y sistemas hematopoyético y hemático. La BTK desempeña una función clave en la ruta de señalización de receptores de células B en las células B, que resulta necesaria para el desarrollo, activación y supervivencia de las células B. Por lo tanto, se han desarrollado inhibidores de BTK con el objetivo de tratar las neoplasias malignas de células B que son dependientes de la señalización de BCR, tales como la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma no de Hodgkin (LNH), el linfoma de células del manto (LCM) y el linfoma de células B grandes difusas (LCBGD). También se ha

relacionado la BTK en la estimulación de la señalización de receptores de tipo Toll, que regula la activación de los macrófagos y la producción de citoquinas proinflamatorias. Varios estudios han demostrado la existencia de comunicación cruzada entre las rutas de señalización de BTK y TLR que media en la transactivación de cascadas posteriores. Además, se ha encontrado que BTK desempeña una función crucial en la regulación de la inmunidad. La BTK se ha convertido en una diana atractiva para el tratamiento de no solo las neoplasias malignas de células B, sino también para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. (ver Ping et al., *Oncotarget*, 2017, 8(24):39218-39229). Actualmente se encuentran disponibles fármacos anticáncer con diana en BTK, incluyendo el ibrutinib, que es un inhibidor de BTK de molécula pequeña irreversible que ha sido aprobado para el tratamiento del LLC, del linfoma de células del manto (LCM) y de la macroglobulinemia de Waldenström (MW).

El documento n.º WO 2017/101803 da a conocer una serie de compuestos que poseen actividad biológica como inhibidores duales de EGFR y ALK. Los compuestos dados a conocer están indicados como útiles en el tratamiento de enfermedades portadoras del gen de EGFR de tipo salvaje, tal como el cáncer pulmonar no microcítico.

El documento n.º WO 2019/177375 da a conocer derivados de pirimidina 2,4,5-sustituídos que son inhibidores de EGFR, y su utilización en la prevención o el tratamiento de cáncer.

El documento n.º WO 2017/114500 da a conocer una serie de derivados de acilanilida y su uso médico como inhibidores de las caseína quinazas de la familia de EGFR.

El documento n.º WO 2017/219500 da a conocer compuestos de pirimidina sustituidos que presentan actividad como inhibidores de EGFR.

El documento n.º WO 2013/138502 da a conocer una serie de sales ácidas del compuesto (N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidín-4-ilamino)fenil)acrilamida)) y su actividad biológica como inhibidores de EGFR.

El documento n.º WO 2015/003658 da a conocer una serie de compuestos de pirimidina heterocíclica que modulan EGFR y ALK, y su uso médico, incluyendo el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico.

Y. Chen et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 139(20), 674-697 dan a conocer la síntesis de N (5-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)fenil)amino)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxi-2-(4-metil-1,4-diazepán-1-il)fenil)acrilamida como un potente inhibidor dual de las quinazas ALK/EGFR.

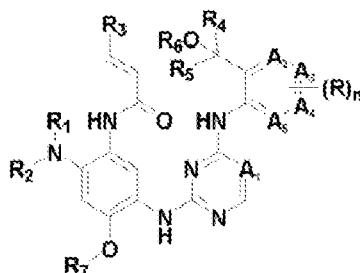
El documento n.º CN105384694A da a conocer una serie de derivados de aminopirimidina sustituidos y su actividad biológica como inhibidores de EGFR..

El documento n.º CN106905245A da a conocer una serie de pirimidinas 2,4-disustituídas y su actividad biológica como inhibidores de EGFR.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, sigue existiendo una necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de ErbB (especialmente, EGFR o Her2), que presenten mejor selectividad para EGFR mutante frente a EGFR WT, o que presenten mejor selectividad para Her2 mutante frente a Her2 WT. También persiste una necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de BTK.

Sumario

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado mediante la fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más

compuestos de fórmula (I), sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona, además, un compuesto de fórmula (I), o una sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de uno o más de los anteriormente indicados, para la utilización como medicamento para inhibir ErbB, preferentemente EGFR o HER2, más preferentemente para inhibir una o más formas mutantes de EGFR o HER2.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona la utilización de los compuestos de fórmula (I), sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o una composición farmacéutica de uno o más de los anteriores en la preparación de un medicamento para inhibir ErbB, preferentemente EGFR o HER2, más preferentemente una o más formas mutantes de EGFR o HER2 en un sujeto. Cualesquiera referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de la presente descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

La presente exposición proporciona un método para inhibir ErbB, preferentemente EGFR o HER2, más preferentemente una o más formas mutantes de EGFR o HER2, mediante la utilización de uno o más compuestos de fórmula (I), sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos o la composición farmacéutica de uno o más de los anteriormente indicados.

En otro aspecto, la presente exposición proporciona un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con ErbB (p. ej., cáncer), mediante la utilización de los compuestos de fórmula (I), sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos o la composición farmacéutica de uno o más de los anteriormente indicados.

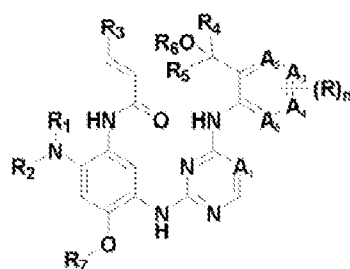
En un aspecto adicional, la presente exposición proporciona un compuesto de fórmula (I), una sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico, preferentemente un agente antitumoral.

En otro aspecto, la presente exposición proporciona el uso combinado de un compuesto de fórmula (I), una sal, ésteres, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico, preferentemente un agente antitumoral.

Descripción detallada

Compuestos

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde,

A₁ es N o CR₈,

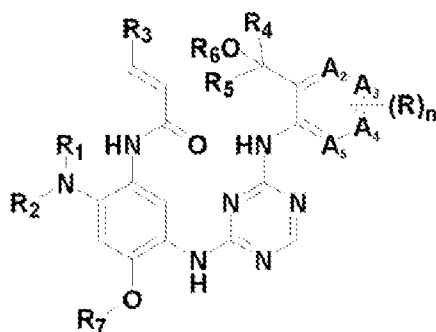
A₂, A₃, A₄ y A₅ son, cada uno independientemente, N o CR₉, en los que no más de uno de A₂, A₃, A₄ y A₅ es N, R₁ y R₂ son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, -NR^aR^b, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, en donde cada uno de alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos puede estar no sustituidos o mono- o multisustituido con alquilo C₁₋₁₂,

en donde, R^a y R^b, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituido con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₁₂,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos opcionalmente mono- o multisustituido con halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-12} ,
o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 12
elementos que opcionalmente comprende uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, que
opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-12} ,
alcoxi C_{1-12} , $-NR^aR^b$, o alquil $C_{1-12}-NR^aR^b$,
 R_3 es H, alquilo C_{1-12} o -alquil $C_{1-12}-NR^aR^b$,
 R_4 y R_5 son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-6} están opcionalmente mono- o, independientemente,
multisustituidos con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , o alcoxi C_{1-12} ,
o R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 10
elementos que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, que opcionalmente
puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo,
alquilo C_{1-12} o alcoxi C_{1-12} ,
 R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-12} , que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituido con
deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-12} o alcoxi C_{1-12} ,
 R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-12} , que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con
deuterio, tritio, halógeno o hidroxilo,
 R_8 es hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , que opcionalmente puede
estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C_{1-12} ,
 R_9 es nada, hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , que opcionalmente
pueden estar mono- o, independientemente, multisustituidos con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo
 C_{1-12} ,
n es 0, 1, 2, 3 o 4,
cada R es, independientemente, hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} ,
carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, o heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos,
que está fusionado con el anillo al que está unido, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente,
multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C_{1-12} .

En algunos aspectos de la presente exposición, A_1 en la fórmula (I) es N. En algunos aspectos de la presente
exposición, A_1 en la fórmula (I) es CR_8 , en la que R_8 es hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo
 C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , que pueden estar mono o, independientemente, multisustituidos con uno o más de deuterio, tritio,
halógeno o alquilo C_{1-12} . En algunos aspectos de la presente exposición, A_1 en la fórmula (I) es CH.

En algunos aspectos, los compuestos de la presente exposición se representan mediante la fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

o una sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde,

A_2 , A_3 , A_4 y A_5 son, cada uno independientemente, N o CR_9 , en los que no más de uno de A_2 , A_3 , A_4 y A_5 es N,
 R_1 y R_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-12} opcionalmente mono- o, independientemente,
multisustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, $-NR^aR^b$, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , carbociclilo saturado o
insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, en donde cada uno de
alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado
de 3 a 10 elementos puede estar no sustituidos o mono- o multisustituido con alquilo C_{1-12} ,
en donde, R^a y R^b , cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo C_{1-12} , que opcionalmente
pueden estar mono- o, independientemente, multisustituido con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-12} ,
o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo saturado o insaturado de 3 a
10 elementos opcionalmente mono- o multisustituido con halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-12} ,
o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 12
elementos que opcionalmente comprende uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, que
opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-12} ,
alcoxi C_{1-12} , $-NR^aR^b$, o alquil $C_{1-12}-NR^aR^b$,

R₃ es H, alquilo C₁₋₁₂ o -alquil C₁₋₁₂-NR^aR^b,

R₄ y R₅ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ están opcionalmente mono- o, independientemente, multisustituídos con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, o alcoxi C₁₋₁₂,

o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 10 elementos que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituído con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂ o alcoxi C₁₋₁₂,

R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituído con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂ o alcoxi C₁₋₁₂,

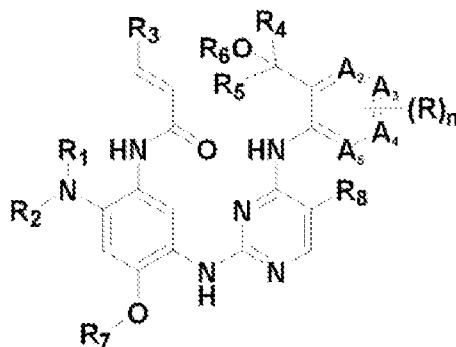
R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituído con deuterio, tritio, halógeno o hidroxilo,

R₉ es nulo, hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituídos con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C₁₋₁₂,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

cada R es, independientemente, hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, o heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, que está fusionado con el anillo al que está unido, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituído con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C₁₋₁₂.

En algunos aspectos, los compuestos de la presente exposición se representan mediante la fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

o una sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde,

A₂, A₃, A₄ y A₅ son, cada uno independientemente, N o CR₉, en los que no más de uno de A₂, A₃, A₄ y A₅ es N,

R₁ y R₂ son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente mono- o, independientemente, multisustituído con uno o más de halógeno, hidroxilo, -NR^aR^b, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, en donde cada uno de alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos puede estar no sustituidos o mono- o multisustituído con alquilo C₁₋₁₂,

en donde, R^a y R^b, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituído con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₁₂, o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos opcionalmente mono- o multisustituído con halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₁₂,

o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 12 elementos que opcionalmente comprende uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituídos con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, -NR^aR^b, o alquil C₁₋₁₂-NR^aR^b,

R₃ es H, alquilo C₁₋₁₂ o -alquil C₁₋₁₂-NR^aR^b,

R₄ y R₅ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ están opcionalmente mono- o, independientemente, multisustituídos con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, o alcoxi C₁₋₁₂,

o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 10 elementos que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituído con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂ o alcoxi C₁₋₁₂,

R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituído con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂ o alcoxi C₁₋₁₂,

R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituído con deuterio, tritio, halógeno o hidroxilo,

R_8 es hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C_{1-12} ,

R_9 es nulo, hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituidos con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C_{1-12} ,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

cada R es, independientemente, hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, o heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, que está fusionado con el anillo al que está unido, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C_{1-12} .

En algunos aspectos de la presente exposición, uno de A_2 , A_3 , A_4 y A_5 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) es N y el resto son, cada uno independientemente, CR_9 . En algunas realizaciones, A_2 , A_3 , A_4 y A_5 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son, cada uno independientemente, CR_9 . En alguna realización, en el caso de que A_2 , A_3 , A_4 o A_5 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) sea CR_9 que esté adicionalmente sustituido con R , R_9 es nulo.

En algunos aspectos de la presente exposición, n es 2, A_2 y A_5 son CH, A_3 y A_4 son, cada uno independientemente, CH que está adicionalmente sustituido con R , R es independientemente halógeno.

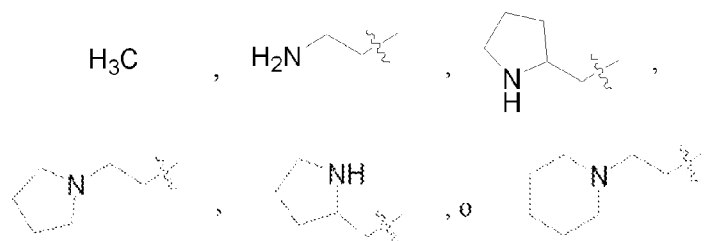
En algunos aspectos de la presente exposición, R_1 y R_2 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-12} sustituido o no sustituido, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, $-NR^aR^b$, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, en donde cada uno de alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, puede estar no sustituido o mono- o multisustituido con alquilo C_{1-12} ,

en donde, R^a y R^b , cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo C_{1-12} , que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituido con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-12} , o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos opcionalmente mono- o multisustituido con halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-12} .

En algunos aspectos de la presente exposición, R_1 y R_2 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 12 elementos que opcionalmente comprende uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, que opcionalmente puede estar mono- o multisustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , $-NR^aR^b$, o $-alquil\ C_{1-12}-NR^aR^b$,

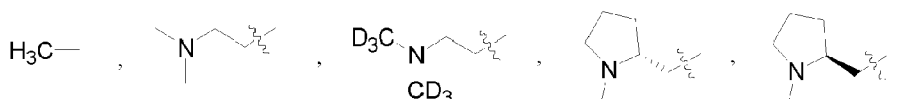
en donde, R^a y R^b , cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo C_{1-12} , que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituido con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-12} , o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos opcionalmente mono- o multisustituido con halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-12} .

En algunos aspectos de la presente exposición, R_1 y R_2 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) se seleccionan, cada uno independientemente, de:



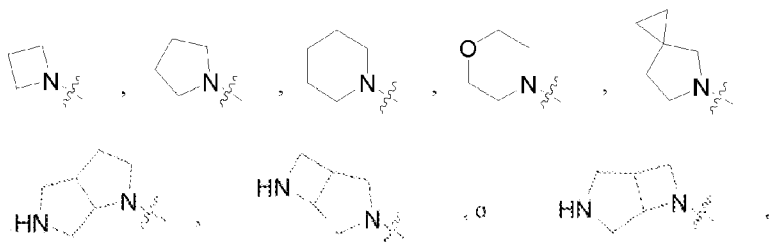
que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituidos con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-12} , o alquilo C_{1-12} , en donde alquilo C_{1-12} opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con deuterio, tritio, halógeno o hidroxilo.

En algunas realizaciones de la presente invención, R_1 y R_2 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) se seleccionan, cada uno independientemente, de:



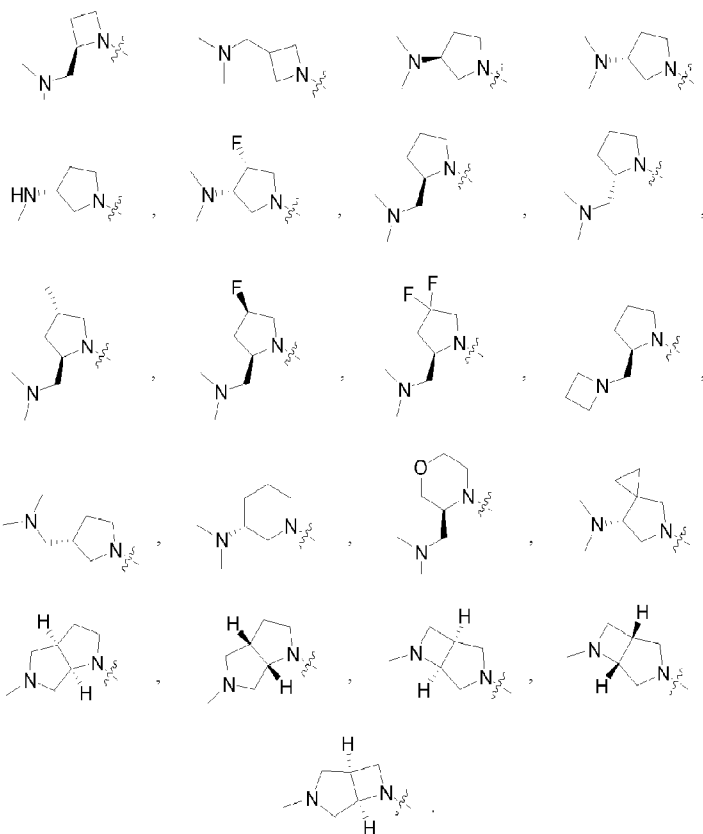


En algunas realizaciones de la presente invención, R_1 y R_2 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 12 elementos seleccionado de:



que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} , $-NR^aR^b$, o -alquil $C_{1-12}-NR^aR^b$.

En algunas realizaciones de la presente invención, R_1 y R_2 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman:



En algunos aspectos de la presente exposición, R_4 y R_5 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-12} o alcoxi C_{1-12} . En algunas realizaciones, R_4 y R_5 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) son, cada uno independientemente, alquilo C_{1-6} no sustituido.

En algunos aspectos de la presente exposición, R_4 y R_5 en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 10 elementos que comprende uno o

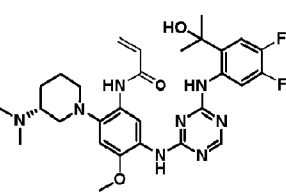
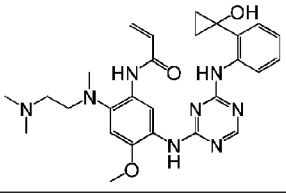
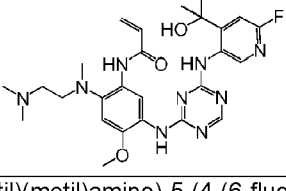
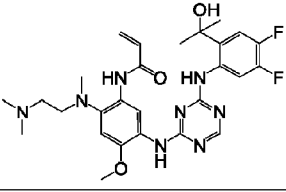
más heteroátomos seleccionados de N, O y S, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂ o alcoxi C₁₋₁₂.

5 En algunos aspectos de la presente exposición, R₆ en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) es hidrógeno, deuterio o tritio.

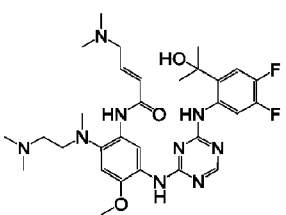
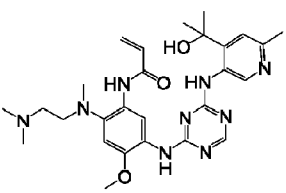
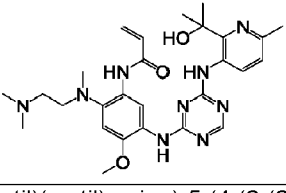
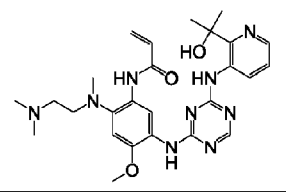
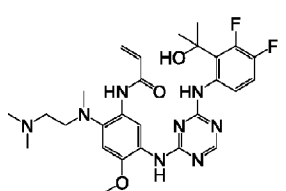
En algunos aspectos de la presente exposición, R₇ en la fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) es metilo, difluorometilo o trifluorometilo.

10 Se proporcionan los compuestos de ejemplo 1 a 98 de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención en la Tabla 1, a continuación.

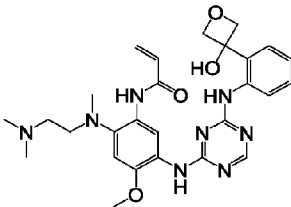
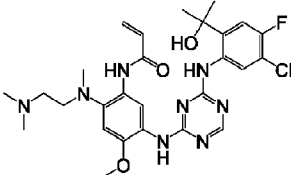
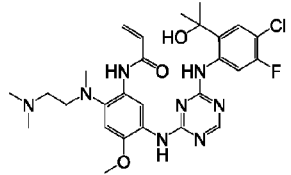
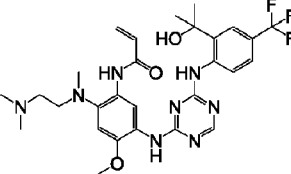
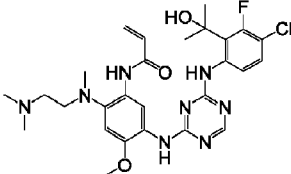
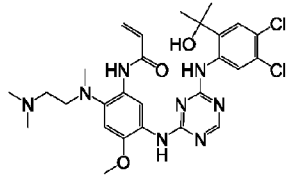
Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la presente invención (1 a 98)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
1	 (R)-N-(2-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
2	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(1-hidroxiciclopropil)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
3	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(6-fluoro-4-(2-hidroxiopropán-2-il)piridín-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
4	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

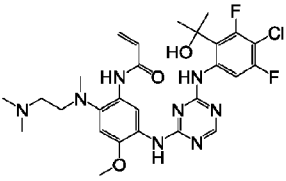
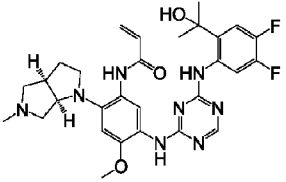
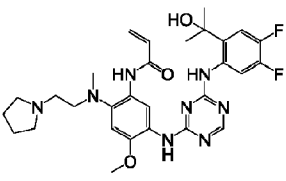
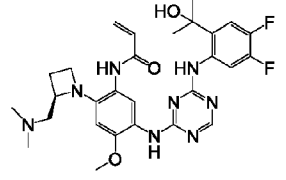
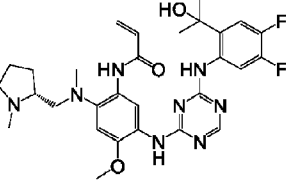
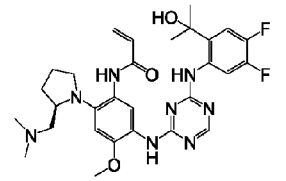
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
5	 (E)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
6	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(4-(2-hidroxiopropán-2-il)-6-metilpiridín-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
7	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(2-hidroxiopropán-2-il)-6-metilpiridín-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
8	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(2-hidroxiopropán-2-il)piridín-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
9	 N-(5-(4-(3,4-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

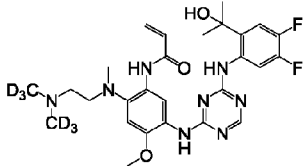
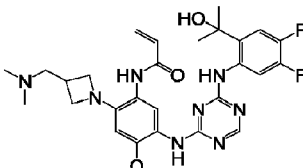
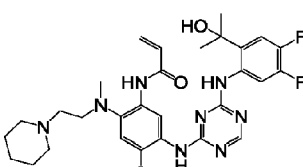
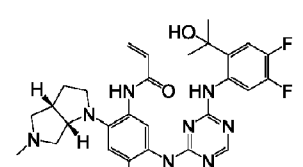
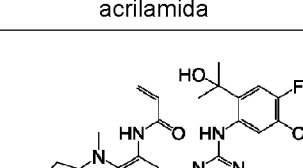
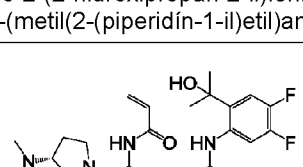
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
10	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(3-hidroxi-3-oxa-1,3-dioxol-2-yl)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
11	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
12	 N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
13	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(2-hidroxi-2-propil)-4-(trifluorometil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
14	 N-(5-(4-(4-cloro-3-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
15	 N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

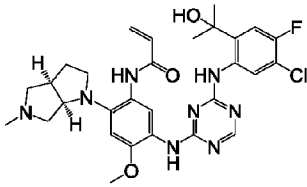
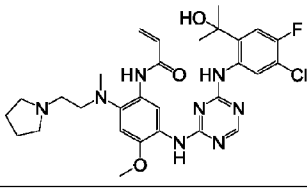
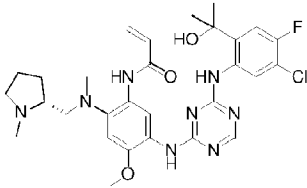
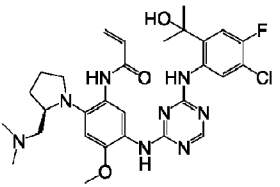
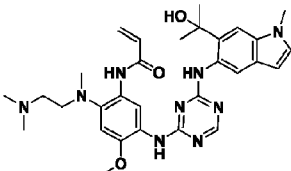
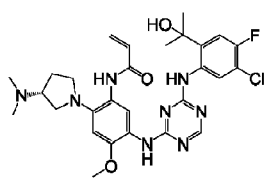
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
16	 N-(5-(4-(4-cloro-3,5-difluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
17	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxi)propán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida
18	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxi)propán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(pirrolidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida
19	 (R)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxi)propán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
20	 (R)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxi)propán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil((1-metilpirrolidín-2-il)metil)amino)fenil)acrilamida
21	 (R)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxi)propán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

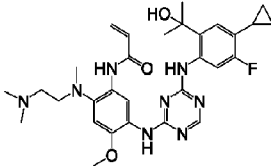
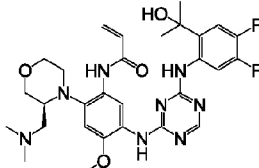
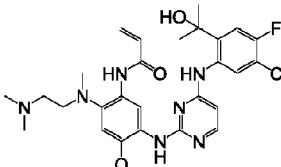
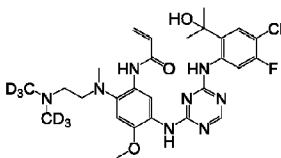
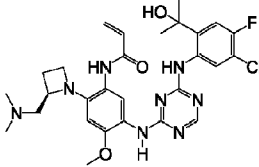
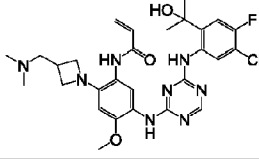
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
22	 N-(2-((2-bis(metil-d_3)amino)etil)(metil)amino)-5-((4-((4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
23	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
24	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(piperidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida
25	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aS,6aS)-5-metilhexahidropirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida
26	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(piperidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida
27	 (R)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

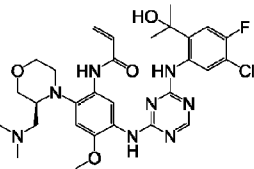
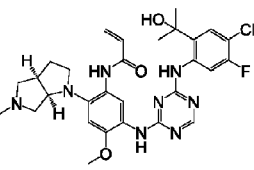
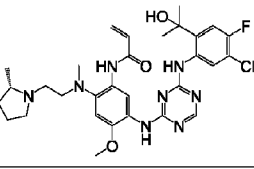
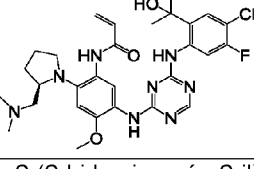
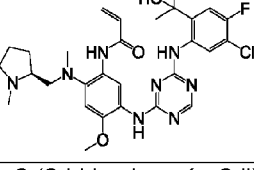
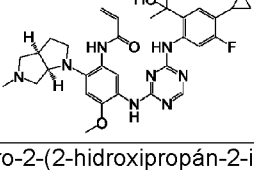
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
28	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida
29	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida
30	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)fenil)acrilamida
31	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
32	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(6-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
33	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

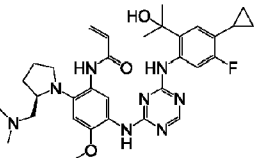
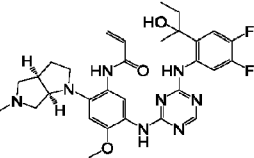
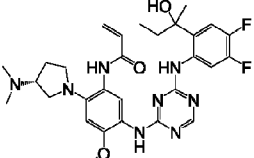
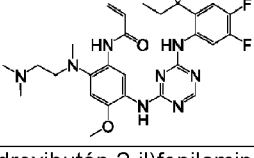
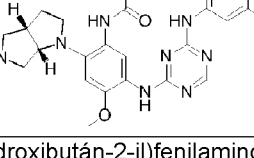
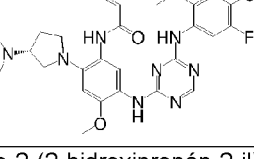
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
34	 N-(5-(4-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
35	 (S)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-metoxifenil)acrilamida
36	 (N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida)
37	 N-(2-((2-(bis(metil-d_3)amino)etil)(metil)amino)-5-((4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
38	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
39	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

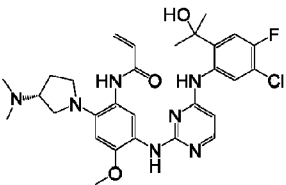
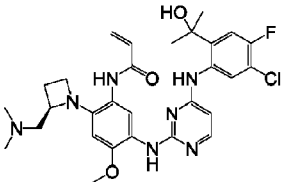
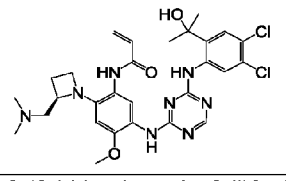
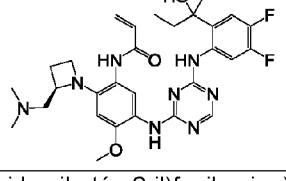
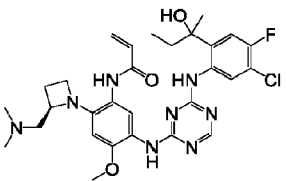
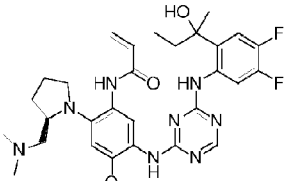
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
40	 (S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-metoxifenil)acrilamida
41	 N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida
42	 (S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(2-metilpirrolidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida
43	 (R)-N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
44	 (S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil((1-metilpirrolidín-2-il)metil)amino)fenil)acrilamida
45	 N-(5-(4-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida

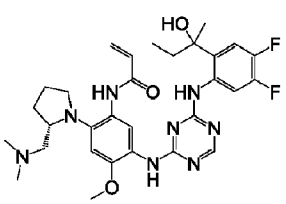
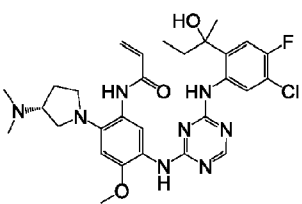
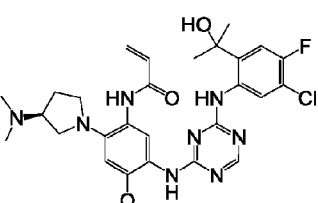
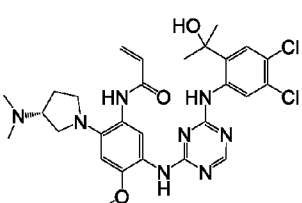
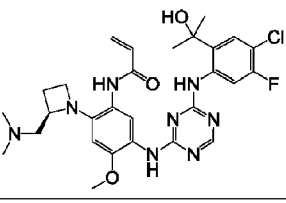
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
46	 (R)-N-(5-(4-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
47	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida
48	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
49	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
50	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3 aS,6aS)-5-metilhexahidropirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida
51	 (R)-N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

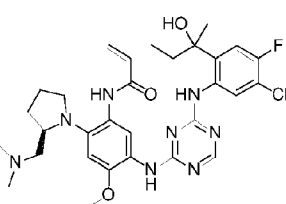
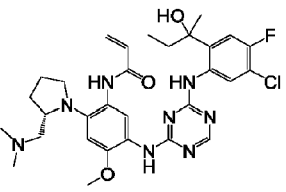
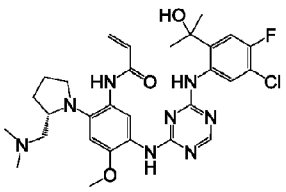
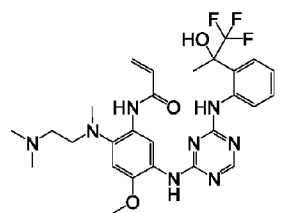
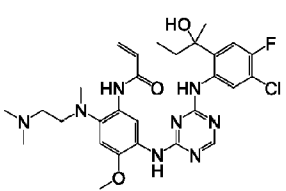
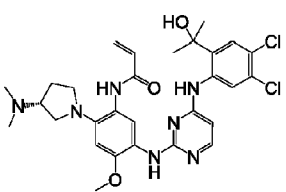
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
52	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
53	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
54	 (R)-N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
55	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
56	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
57	 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

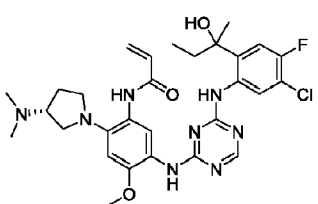
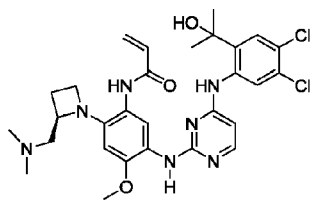
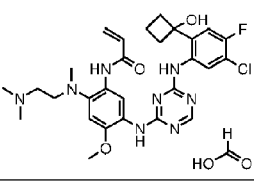
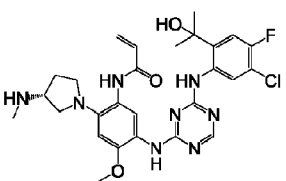
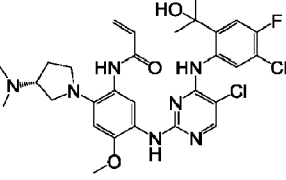
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
58	 N-(5-(4-(4, 5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
59	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
60	 (S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
61	 (R)-N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
62	 (R)-N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

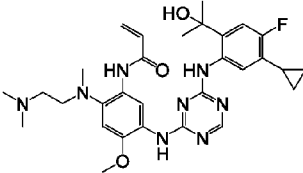
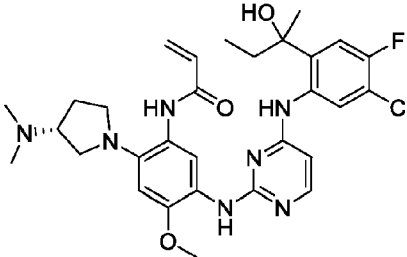
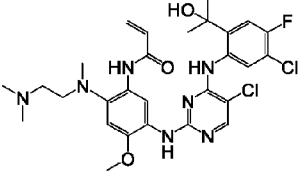
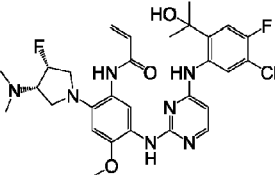
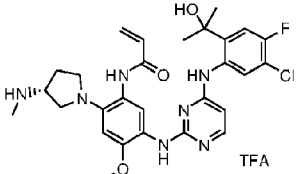
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
63	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
64	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
65	 (S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
66	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-(4-(2-(1,1,1-tri fluoro-2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)fenil)acrilamida
67	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
68	 (R)-N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

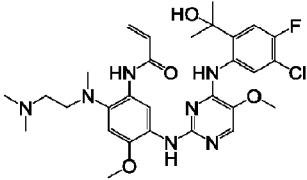
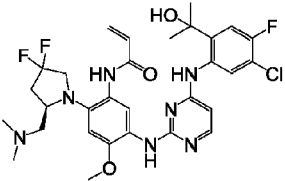
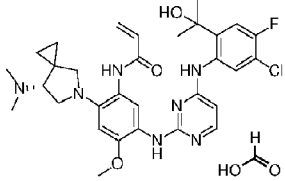
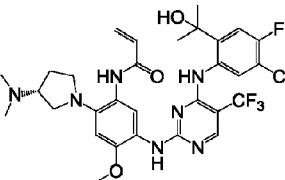
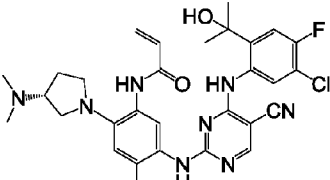
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
69/70	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-((R)-2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilaminodin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-((S)-2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
71	 (R)-N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
72	 sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutil)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
73	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(3-(metilamino)pirrolidín-1-il)fenil)acrilamida
74	 (R)-N-(5-(5-cloro-4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

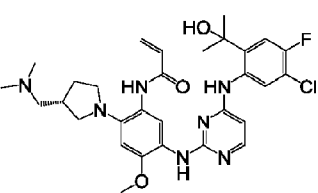
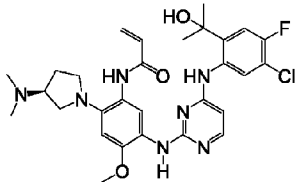
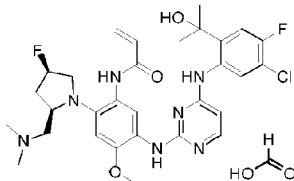
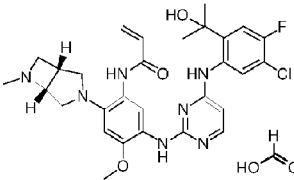
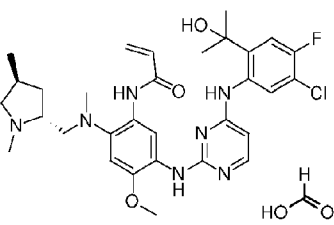
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
75	 N-(5-(4-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-(2-hidroxiipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
76/77	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-((<i>R</i>)-2-hidroxiбутán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((<i>R</i>)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida o N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-((<i>S</i>)-2-hidroxiбутán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((<i>R</i>)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
78	 N-(5-(5-cloro-4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
79	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
80	 sal de TFA de (<i>R</i>)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(3-(metilamino)pirrolidín-1-il)fenil)acrilamida

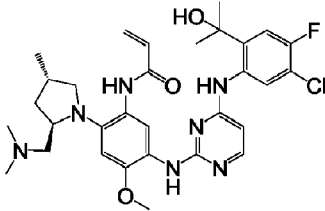
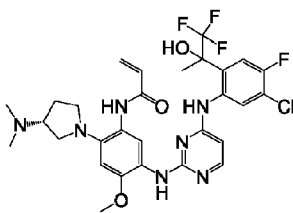
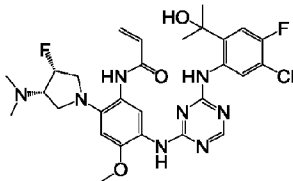
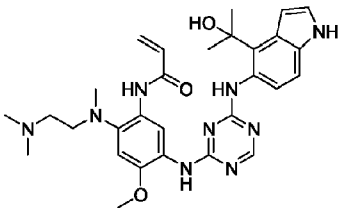
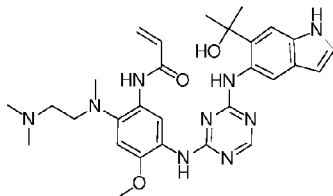
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
81	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-5-metoxipirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida
82	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((dimetilamino)metil)-4,4-difluoropirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
83	 sal de ácido fórmico de (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(7-(dimetilamino)-5-azaspiro[2.4]heptán-5-il)-4-metoxifenil)acrilamida
84	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
85	 (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-5-cianopirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

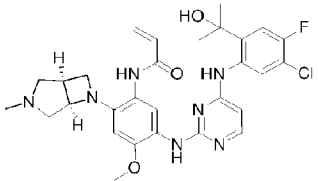
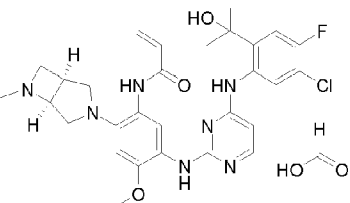
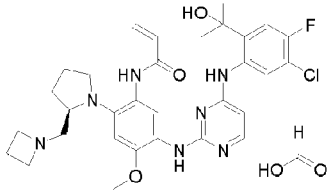
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
86	 (S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
87	 (S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
88	 sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2R,4R)-2-((dimetilamino)metil)-4-fluoropirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
89	 sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((1R,SR)-6-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-3-il)fenil)acrilamida
90	 sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(((2R,4S)-1,4-dimetilpirrolidín-2-il)metil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
91	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2R,4S)-2-((dimetilamino)metil)-4-metilpirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
92	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
93	 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((3S,4R)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida
94	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(4-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-indol-5-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida
95	 N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(6-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-indol-5-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura y nomenclatura de compuestos
96	 sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propán-2-il)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((1R,SR)-3-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-6-il)fenil)acrilamida
97	 sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propán-2-il)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((1R,SR)-6-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-3-il)fenil)acrilamida
98	 sal de ácido fórmico de (R)-N-(2-(2-(azetidín-1-ilmetil)pirrolidín-1-il)-5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propán-2-il)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Se apreciará que determinadas características de la presente exposición que, en aras de la claridad, se describen en el contexto de aspectos y/o realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en un único aspecto y/o realización. A la inversa, diversas características de la presente exposición que se describen, para abreviar, en el contexto de un único aspecto y/o realización, también pueden proporcionarse separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

En diversos sitios en la presente exposición, se describen sustituyentes de enlace. En donde la estructura requiera claramente un grupo de enlace, las variables Markush indicadas para ese grupo se entiende que son grupos de enlace. Por ejemplo, en el caso de que la estructura requiera un grupo de enlace y la definición del grupo Markush para esa variable indique «alquilo», se entenderá que el «alquilo» representa un grupo alquileo de enlace.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «sustituido», en referencia a un grupo químico, se refiere a que el grupo químico presenta uno o más átomos de hidrógeno que se eliminan y sustituyen por sustituyentes. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «sustituyente» presenta el significado habitual conocido de la técnica y se refiere a una fracción química que está covalentemente unida o, en caso apropiado, fusionada a un grupo parental. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «sustituido opcionalmente» o «sustituido... opcionalmente» se refiere a que el grupo químico podría no presentar sustituyentes (es decir, estar no sustituido) o que podría presentar uno o más sustituyentes (es decir, estar sustituido). Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "C_{i-j}" indica un intervalo de números de átomo de carbono, en donde i y j son números enteros y el intervalo de los números de átomo de carbono incluye los extremos (es decir, i y j) y cada punto número entero entre ellos, y en donde i ∈ {1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10}, j es mayor que i, j ∈ {2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40}. Por ejemplo, C₁₋₆ indica un intervalo de uno a seis átomos de carbono, incluyendo un átomo de carbono, dos átomos de carbono, tres átomos de carbono, cuatro átomos de carbono, cinco átomos de carbono y seis átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «alquilo», sea como parte de otro término o sea utilizado independientemente, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado. La cadena hidrocarburo mencionada anteriormente puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada. El término "alquilo C_{i-j}" se refiere a un alquilo que presenta i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4, 1 a 3, o 1 a 2 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupo alquilo saturado se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos superiores, tales como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos «halo» y «halógeno» se refieren a un átomo seleccionado de entre flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «ciano» se refiere a un grupo de fórmula -CN.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «hidroxilo» se refiere a un grupo de fórmula -OH.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «alcoxi», sea como parte de otro término o sea utilizado independientemente, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo. El término «alcoxi C_{i-j}» se refiere a que la fracción alquilo del grupo alcoxi presenta i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, la fracción alquilo contiene 1 a 12, 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, o 1 a 3 o 1 a 2 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, propoxi (p. ej., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «carbociclilo», sea como parte de otro término o sea utilizado independientemente, se refiere a cualquier anillo en el que la totalidad de los átomos anulares son carbonos y que contiene por lo menos tres átomos de carbono formadores de anillo. En algunas realizaciones, el carbociclilo puede contener 3 a 12 átomos de carbono formadores de anillo, 3 a 10 átomos de carbono formadores de anillo, 3 a 8 átomos de carbono formadores de anillo o 4 a 8 átomos de carbono formadores de anillo. Los grupos carbociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. En algunos aspectos de la presente exposición, el grupo carbociclilo puede ser un grupo de alquilo cíclico saturado. En algunos aspectos de la presente exposición, el grupo carbociclilo puede ser un grupo de alquilo cíclico insaturado que contiene por lo menos un doble enlace en su sistema de anillos. En algunos aspectos de la presente exposición, un grupo carbociclilo insaturado puede contener uno o más anillos aromáticos.

Entre los grupos carbociclilo pueden incluirse uno o más anillos mono- o policíclicos (p. ej., que presentan 2, 3 o 4 anillos fusionados, puenteados o espiro). Entre los ejemplos de grupos de carbociclilo monocíclico se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo y similares. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «anillos espiro» se refiere a sistemas de anillos que presentan dos anillos conectados mediante un único átomo común; la expresión «anillos fusionados» se refiere a sistemas de anillos que presentan dos anillos que comparten dos átomos contiguos, y la expresión «anillos puenteados» se refiere a sistemas de anillos con dos anillos que comparten tres o más átomos. Entre los ejemplos de carbociclilo espiro se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, espiro[5.5]undecano, espiro-pentadieno, espiro[3.6]-decano y similares. Entre los ejemplos de carbociclilo fusionado se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, naftaleno, benzopireno, antraceno, acenafteno, fluoreno, neno y similares. Entre los ejemplos de carbociclilo puenteado se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, biciclo[2,2,1]heptenilo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[3.3.3]undecano y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «heterociclilo» se refiere a un grupo carbociclilo en el que uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) átomos anulares son sustituidos por heteroátomos, entre los que se incluyen, aunque sin limitación, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares. En algunos aspectos de la presente exposición, el heterociclilo es un heterociclilo saturado. En algunos aspectos de la presente exposición, el heterociclilo es un heterociclilo saturado que presenta uno o más dobles enlaces en su sistema de anillos. En algunos aspectos de la presente exposición, un grupo heterociclilo insaturado puede contener uno o más anillos aromáticos.

Entre los grupos heterociclilo pueden incluirse uno o más anillos mono- o policíclicos (p. ej., que presentan 2, 3 o 4 anillos fusionados, puenteados o espiro). Entre los grupos de heterociclilo monocíclico de ejemplo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, pirrolidilo, tetrahidrofurano, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo y similares. Entre los ejemplos de heterociclilo espiro se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, espiropiranos, espirooxazinas y similares. Entre los ejemplos de heterociclilo fusionado se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los grupos quinolina, isoquinolina, quinolizina, quinazolina, pteridina, cromoeno, isocromoeno, indol, isoindol, indolizina, indazol, purina, benzofurano, isobenzofurano, benzimidazol, benzotienilo, carbazol, fenazina, fenotiazina, fenantridina y similares. Entre los ejemplos de heterociclilo puenteado se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, morfano, hexametilentetramina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «de i-j elementos» se refiere a grupos carbociclilo o heterociclilo que presentan i a j átomos formadores de anillo. Por ejemplo, «carbociclilo de 3 a 8 elementos» se refiere a grupos carbociclilo que presentan entre 3 y 10 elementos (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) formadores de anillo; «heterociclilo de 3 a 10 elementos» se refiere a heterociclilo que presenta 3 a 10 (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10)

elementos formadores de anillo. En algunas realizaciones de la presente exposición, los grupos carbociclilo o heterociclilo presentan 3 a 10 elementos, 3 a 8 elementos, 3 a 6 elementos o 4 a 6 elementos. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un heterociclilo de 6 elementos, pirazolilo es un ejemplo de un heterociclilo de 5 elementos, piridilo es un ejemplo de un heterociclilo de 6 elementos y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un carbociclilo de 10 elementos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «grupo aromático» o «anillo aromático» se refiere a una fracción carbociclilo o heterociclilo mono- o policíclica que presenta enlaces dobles y sencillos alternantes entre átomos formadores de anillo en por lo menos un anillo. En algunas realizaciones, los anillos aromáticos presentan 5 a 12, 5 a 10, 5 a 8, 6 a 12, 6 a 10 o 6 a 8 átomos formadores de anillos (es decir, 5 a 12, 5 a 10, 5 a 8, 6 a 12, 6 a 10 o 6 a 8 elementos). Entre los ejemplos de grupos aromáticos carbocíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares. En algunos aspectos de la presente exposición, el grupo aromático heterocíclico presenta 5 o 6 elementos. Son grupos aromáticos heterocíclicos de 5 elementos de ejemplo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y similares. Son grupos aromáticos heterocíclicos de 6 elementos de ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El «compuesto» de la presente exposición pretende comprender todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros de las estructuras ilustradas, a menos que se especifique lo contrario.

El término «estereoisómero» se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas (p. ej., enantiómeros, diastereómeros y racematos) de un compuesto asimétrico (p. ej., aquellas que presentan uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituido («centros asimétricos»)). Los compuestos de la presente exposición que contienen centros asimétricos pueden aislarse en formas ópticamente activas (enantiómeros o diastereómeros) u ópticamente inactivas (racémicas). El término «enantiómero» incluye parejas de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles uno de otro. Una mezcla 1:1 de una pareja de enantiómeros es una «mezcla racémica». Los «diastereómeros» o «diastereoisómeros» son estereoisómeros que presentan por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro. Determinados compuestos que contienen uno o más centros asimétricos pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de configuración absoluta, como (R)- o (S)- en cada centro asimétrico según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse utilizando el término «o» en el centro asimétrico. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de mezclas racémicas son conocidos de la técnica, tales como la resolución mediante HPLC o la síntesis estereoselectiva.

Los «isómeros geométricos» o «isómeros cis y trans» se refieren a compuestos con la misma fórmula pero en los que sus grupos funcionales están girados en una orientación diferente en el espacio tridimensional. El término «tautómeros» incluye tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica de compuestos que presentan la misma fórmula y carga total. Entre los ejemplos de tautómeros prototrópicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, parejas cetona-enol, parejas amida-ácido imídico, parejas lactamo-lactimo, parejas enamina-imina, y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol y 1H- y 2H-pirazol. Los tautómeros pueden encontrarse en equilibrio o estéricamente fijados en una forma mediante la sustitución apropiada. Los compuestos de la presente exposición identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas, a menos que se especifique lo contrario.

El «compuesto» de la presente exposición también pretende comprender todos los isótopos de los átomos en los compuestos. Entre los isótopos de un átomo se incluyen átomos que presentan el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo o yodo en el «compuesto» de la presente exposición pretenden incluir también sus isótopos, tales como, aunque sin limitación: ^1H , ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{36}S , ^{17}F , ^{19}F , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{127}I y ^{131}I . En algunas realizaciones, el hidrógeno incluye protio, deuterio y tritio. En algunas realizaciones, el carbono incluye ^{12}C y ^{13}C .

También debe entenderse que el «compuesto» de la presente exposición puede existir en forma solvatada, además de formas no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas, formas sólidas, y la presente exposición pretende comprender la totalidad de dichas formas solvatadas y no solvatadas.

Se entiende además, que el «compuesto» de la presente exposición puede existir en forma de sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «farmacéuticamente aceptable» se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de administración que resultan, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuadas para la utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin producir toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. En algunas realizaciones, los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de

administración que resultan farmacéuticamente aceptables se refieren a los aprobados por una agencia reguladora (tal como la Administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos, la Administración de alimentos y medicamentos de China o la Agencia Europea de Medicamentos) o enumerados en farmacopeas generalmente reconocidas (tales como la farmacopea estadounidense, la farmacopea china o la farmacopea europea) para la utilización en animales, y más particularmente, en seres humanos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a derivados de los compuestos de la presente exposición en los que el compuesto parental se modifica mediante conversión de una fracción ácida existente (p. ej., carboxilo y similares) o básica (p. ej., amina, álcali y similar) a su forma salina. En muchos casos, los compuestos de la presente exposición son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Y la sal «farmacéuticamente aceptable» incluye las sales de adición de ácido y/o base que retienen la eficacia y propiedades biológicas del compuesto parental, que normalmente no son biológica o de otro modo no deseables.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «ésteres farmacéuticamente aceptables» se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* y entre ellos se incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano, dejando el compuesto parental o una sal del mismo. Dichos ésteres pueden actuar como un profármaco tal como se define en la presente memoria. Los ésteres pueden formarse con una cadena lateral amina, hidroxilo o carboxilo en los compuestos indicados en la presente memoria. Por ejemplo, en el caso de que un compuesto dado a conocer contenga un grupo funcional alcohol, puede formarse un éster mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo ácido, tal como, aunque sin limitación, grupos ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfínicos, ácidos sulfónicos y ácidos borónicos. Los procedimientos y grupos específicos para preparar dichos ésteres son conocidos por el experto en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, que se incorpora en su totalidad como referencia en la presente memoria.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente exposición se incluyen, por ejemplo, una sal de adición de ácido que puede obtenerse a partir de, por ejemplo, un ácido inorgánico (por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similar) u ácido orgánico (por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, glicólico, oxálico, maleico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, trimésico, cítrico, láctico, fenilacético, benzoico, mandélico, metanosulfónico, napadisílico, etanosulfónico, toluenosulfónico, trifluoroacético, salicílico, sulfosalicílico y similares). En algunos aspectos de la presente exposición, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente exposición es una sal de ácido fórmico. En algunos aspectos de la presente exposición, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente exposición es una sal de TFA. Entre las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de un compuesto de la presente exposición se incluyen, además, por ejemplo, una sal de adición de base, que puede derivarse de, por ejemplo, una base inorgánica (por ejemplo, sales de sodio, potasio y amonio, y sales hidróxido, carbonato y bicarbonato de metales de las columnas I a XII de la tabla periódica, tal como calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre y similares) o bases orgánicas (por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares). Entre determinadas aminas orgánicas se incluyen, aunque sin limitación, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El experto en la materia apreciará que también es posible la adición de ácidos o bases para formar sales de adición de ácido/base diferentes de las mostradas en los ejemplos. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales en, p. ej., "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

La presente exposición incluye, además, intermediarios activos, metabolitos activos y profármacos de los compuestos de la presente exposición. Tal como se utiliza en la presente memoria, un «intermediario activo» se refiere a un compuesto intermedio en el procedimiento sintético, que muestra la misma, o esencialmente la misma, actividad biológica que el compuesto sintetizado final.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un «metabolito activo» se refiere a un producto de descomposición o final de un compuesto de la presente exposición o su sal o profármaco producido mediante metabolismo o biotransformación en el cuerpo animal o humano, que muestra la misma, o esencialmente la misma, actividad biológica que el compuesto especificado. Dichos metabolitos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, corte enzimático y similares, del compuesto, sal o profármaco administrado.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «profármacos» se refiere a cualesquiera compuestos o conjugados que liberan el fármaco parental activo al administrarlo en un sujeto animal o humano. Pueden prepararse profármacos mediante modificación de los grupos funcionales presentes en los compuestos de manera que las modificaciones se escindan, mediante manipulación rutinaria o *in vivo*, formando los compuestos parentales. Entre los profármacos se incluyen compuestos en los que el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrido o carboxilo está unido a cualquier grupo que, al ser administrado en un sujeto mamífero, se escinde formando un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrido o carboxilo libre, respectivamente. Entre los ejemplos de profármacos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, derivados

acetato, formato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina en los compuestos de la presente exposición. Se proporciona un comentario sobre la preparación y uso de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la serie A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y ambas se incorporan como referencias en su totalidad en la presente memoria.

A menos que se especifique lo contrario, «ErbB» o «ErbB de tipo salvaje» se refiere a miembros normales de la familia de ErbB. En un aspecto, la presente exposición proporciona compuestos inhibidores de la familia de ErbB de quinasas (p. ej., EGFR, Her2, Her3 y/o Her4). En algunos aspectos de la presente exposición, los compuestos de la presente exposición pueden inhibir tanto las formas de tipo salvaje (WT) como las formas mutantes de quinasa de la familia de ErbB. En algunos aspectos de la presente exposición, los compuestos de la presente exposición son inhibidores selectivos de por lo menos una mutación de la familia de quinasas de la familia de ErbB en comparación con la quinasa WT correspondiente de la familia de ErbB. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «mutaciones» se refiere a cualesquiera mutaciones de la proteína ErbB; «mutante» o «forma mutada» se refiere a la proteína que contiene dicha mutación. Entre las mutaciones de ejemplo de las ErbB se incluyen, aunque sin limitación, L858R, T790M, G719S, G719X, delE746-A750, A763_Y764insFQEA, V769_D770insASV, H773_V774insNPH y similares en EGFR, y, de acuerdo con la presente invención, el insYVMA en el exón 20 de Her2. En algunos aspectos de la presente exposición, los compuestos de la presente exposición son inhibidores selectivos de por lo menos una mutación de EGFR en comparación con EGFR WT. En algunos aspectos de la presente exposición, los compuestos de la presente exposición son inhibidores selectivos de por lo menos una mutación de Her2 en comparación con Her2 WT. En algunos aspectos de la presente exposición, la mutación o mutaciones de EGFR es una mutación puntual (p. ej., L858R y T790M). En algunos aspectos de la presente exposición, la mutación o mutaciones de EGFR son mutaciones por delección (p. ej., delE746-A750). En algunos aspectos de la presente exposición, la mutación o mutaciones de EGFR son mutaciones por inserción (p. ej., EGFR exón 20 V769_D770insASV, exón 20 H773_V774insNPH). En algunos aspectos de la presente exposición, la mutación o mutaciones de EGFR son mutaciones activadoras (p. ej., L858R, G719S o delE746-A750). En algunos aspectos de la presente exposición, la mutación o mutaciones de EGFR son mutaciones farmacorresistentes (p. ej., exón 20 T790M). En determinados aspectos de la presente exposición, por lo menos una mutación de EGFR es T790M. En algunos aspectos de la presente exposición, un compuesto proporcionado inhibe selectivamente la comutación T790M/L858R y su inhibición de EGFR WT es débil.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «inhibe selectivamente», tal como se utiliza en comparación con la inhibición de EGFR/Her2 WT significa que el compuesto proporcionado es más potente como inhibidor de por lo menos una mutación de EGFR/Her2 (es decir, por lo menos una mutación puntual, por lo menos una mutación por delección, por lo menos una mutación por inserción, por lo menos una mutación activadora, por lo menos una mutación resistente, o una combinación de por lo menos una mutación por delección y por lo menos una mutación puntual) en por lo menos un ensayo descrito en la presente memoria (p. ej., bioquímico o celular). En algunos aspectos de la presente exposición, la expresión «inhibe selectivamente», tal como se utiliza en comparación con inhibición de EGFR WT significa que un compuesto proporcionado es por lo menos 100 veces más potente, por lo menos 50 veces, por lo menos 45 veces, por lo menos 40 veces, por lo menos 35 veces, por lo menos 30 veces, por lo menos 25 veces, por lo menos 20 veces, por lo menos 15 veces, por lo menos 10 veces, por lo menos 5 veces, por lo menos 4 veces, por lo menos 3 veces, por lo menos 2 veces, por lo menos 1,5 veces, o por lo menos 1,25 veces más potente como inhibidor de por lo menos una mutación de EGFR, tal como se define y describe en la presente memoria, en comparación con EGFR WT. En algunos aspectos de la presente exposición, la expresión «inhibe selectivamente» tal como se utiliza en comparación con la inhibición de EGFR WT significa que un compuesto proporcionado es hasta 1500 veces más potente, hasta 1200 veces, hasta 1000 veces, hasta 800 veces, hasta 600 veces, hasta 400 veces, hasta 200 veces, hasta 100 veces, hasta 50 veces, hasta 10 veces más potente como inhibidor de por lo menos una mutación de EGFR, tal como se define y describe en la presente memoria, que EGFR WT. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «débil frente a EGFR WT» significa que dicho inhibidor selectivo de por lo menos una mutación de EGFR, tal como se ha definido y descrito anteriormente y en la presente memoria, no puede inhibir EGFR WT dentro de límite superior de detección de por lo menos un ensayo tal como se describe en la presente memoria (p. ej., bioquímico o celular tal como se describe en detalle en los Ejemplos). En algunos aspectos de la presente exposición, la expresión «débil frente a EGFR WT» significa que un compuesto proporcionado inhibe EGFR WT con una IC₅₀ de por lo menos 10 µM, por lo menos 9 µM, por lo menos 8 µM, por lo menos 7 µM, por lo menos 6 µM, por lo menos 5 µM, por lo menos 3 µM, por lo menos 2 µM, o por lo menos 1 µM.

En algunos aspectos de la presente exposición, compuestos de la presente exposición inhiben la fosforilación de EGFR WT y/o EGFR mutante con un valor de IC₅₀ de 0,1 a 1000 nM, preferentemente de 0,1 a 600 nM, 1 a 600 nM, 0,1 a 500 nM, 1 a 500 nM, 0,1 a 400 nM, 1 a 400 nM, 0,1 a 300 nM, 1 a 300 nM, 0,1 a 200 nM, 1 a 200 nM, 0,1 a 100 nM, 1 a 100 nM, 0,1 a 80 nM, 0,1 a 50 nM, 0,1 a 40 nM, 0,1 a 30 nM, 0,1 a 20 nM, 0,1 a 10 nM, o 0,1 a 5 nM, más preferentemente de 0,1 a 20 nM, 0,1 a 10 nM, o 0,1 a 5 nM,

En algunos aspectos de la presente exposición, compuestos de la presente exposición inhiben la fosforilación de Her2 WT y/o Her2 mutante con un valor de IC₅₀ de 0,1 a 1000 nM, preferentemente de 0,1 a 600 nM, 1 a 600 nM, 0,1 a 500 nM, 1 a 500 nM, 0,1 a 400 nM, 1 a 400 nM, 0,1 a 300 nM, 1 a 300 nM, 0,1 a 200 nM, 1 a 200 nM, 0,1 a 100 nM, 1 a 100 nM, 0,1 a 80 nM, 0,1 a 50 nM, 0,1 a 40 nM, 0,1 a 30 nM, 0,1 a 20 nM, 0,1 a 10 nM, o 0,1 a 5 nM, más preferentemente de 0,1 a 20 nM, 0,1 a 10 nM, o 0,1 a 5 nM,

En algunos aspectos de la presente exposición, compuestos de la presente exposición inhiben la proliferación de células portadoras de EGFR WT y/o EGFR mutante con un valor de GI_{50} de 1 a 1000 nM, preferentemente 1 a 800 nM, 1 a 600 nM, 1 a 500 nM, 1 a 400 nM, 1 a 300 nM, 1 a 300 nM, 1 a 200 nM, 1 a 100 nM, 1 a 80 nM, 1 a 60 nM, 1 a 40 nM, 1 a 20 nM, o 1 a 10 nM, más preferentemente 1 a 300 nM, 1 a 200 nM, 1 a 100 nM, 1 a 80 nM, 1 a 60 nM, 1 a 40 nM, 1 a 20 nM, o 1 a 10 nM.

En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la presente invención inhiben la proliferación de las células portadoras de Her2 WT y/o Her2 mutante con un valor de GI_{50} de 1 a 1000 nM, preferentemente 1 a 800 nM, 1 a 600 nM, 1 a 500 nM, 1 a 400 nM, 1 a 300 nM, 1 a 300 nM, 1 a 200 nM, 1 a 100 nM, 1 a 80 nM, 1 a 60 nM, 1 a 40 nM, 1 a 20 nM, o 1 a 10 nM, más preferentemente 1 a 300 nM, 1 a 200 nM, 1 a 100 nM, 1 a 80 nM, 1 a 60 nM, 1 a 40 nM, 1 a 20 nM, o 1 a 10 nM.

En algunos aspectos de la presente exposición, los compuestos de la presente exposición inhiben la proliferación de las células portadoras de BTK con un valor de GI_{50} de 1 a 1000 nM, superior a 1000 nM, superior a 2000 nM, o superior a 3000 nM preferentemente de 1 a 800 nM, 1 a 600 nM, 1 a 500 nM, 1 a 400 nM, 1 a 300 nM, 1 a 300 nM, 1 a 200 nM, 1 a 100 nM, 1 a 80 nM, 1 a 60 nM, 1 a 40 nM, 1 a 20 nM, or 1 a 10 nM, más preferentemente de 1 a 300 nM, 1 a 200 nM, 1 a 100 nM, 1 a 80 nM, 1 a 60 nM, 1 a 40 nM, 1 a 20 nM, o 1 a 10 nM.

En algunos aspectos de la presente exposición, la IC_{50} y/o GI_{50} de los compuestos contra EGFR mutante es por lo menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, preferentemente 10 veces, 20 veces, 30 veces, 50 veces o 100 veces superior a la IC_{50} y/o GI_{50} de los compuestos contra EGFR de tipo salvaje.

Método sintético

Las síntesis de los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluyendo sales, ésteres, hidratos o solvatos, o estereoisómeros de los mismos, se ilustra en los esquemas sintéticos en los Ejemplos. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse utilizando cualesquiera técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de numerosas posibles rutas sintéticas, y, de esta manera, estos esquemas son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos de otros posibles métodos que pueden utilizarse para preparar los compuestos proporcionados en la presente memoria. Además, las etapas en los Esquemas se proporcionan para una mejor ilustración y pueden modificarse según se considere apropiado. Las realizaciones de los compuestos en los ejemplos se sintetizaron en China para fines de investigación y posible presentación ante agencias reguladoras.

Las reacciones para la preparación de compuestos de la exposición pueden llevarse a cabo en solventes adecuados, que pueden ser fácilmente seleccionadas por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, p. ej., temperaturas que pueden ir desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Puede llevarse a cabo una reacción dada en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar solventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de compuestos de la exposición puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores adecuados, puede ser fácilmente determinada por el experto en la materia. La química de los grupos protectores puede encontrarse en, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), que se incorpora como referencia en su totalidad en la presente memoria.

Puede realizarse un seguimiento de las reacciones de acuerdo con cualquier método adecuado conocido de la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede seguirse por medios espectroscópicos, tales como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C), la espectroscopía de infrarrojos, la espectrofotometría (p. ej., de UV-visible), la espectrometría de masas o mediante métodos cromatográficos, tales como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), la cromatografía líquida-espectroscopía de masas (CL-EM) o la cromatografía de capa fina (CCF). El experto en la materia puede purificar compuestos mediante una diversidad de métodos, incluyendo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad), y cromatografía de sílice de fase normal.

Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria se definen del modo siguiente: "1 x" o "x 1" es una vez, "2 x" o "x 2" es dos veces, "3 x" o "x 3" es tres veces, "4 x" o "x 4" es cuatro veces, "5 x" o "x 5" es cinco veces, "°C" son grados centígrados, "eq" o "eq." es equivalente o equivalentes, "g" es gramo o gramos, "mg" es miligramo o miligramos, "l" es litro o litros, "mL" o "ml" es mililitro o mililitros, "μl" es microlitro o microlitros, "Nor" significa normal, "M" significa molar, "mmol" es milimol o milimoles, "min" es minuto o minutos, "h" es hora u horas, "t.a." o "ta" significa temperatura ambiente, "atm" es atmósfera, "psi" son libras por pulgada cuadrada, "conc." es concentrado, "sat." significa saturado,

"EM" o "Espec. mas." significa espectrometría de masas, "IEP" significa espectroscopía de ionización por electropulverización, "CL-EM" significa cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento, por sus siglas en inglés, "RP" significa fase inversa, por sus siglas en inglés, "CCF" o "ccf" significa cromatografía en capa fina, "MP" significa material de partida, "RMN" significa resonancia magnética nuclear, "¹H" es protón, "δ" es delta, "s" es singulete, "d" es doblete, "t" es triplete, "q" es cuarteto, "m" es multiplete, "br" es ancho, y "Hz" es hercio. "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas que resultarán familiares al experto en la materia.

Las abreviaturas para los compuestos químicos utilizados en la síntesis de los compuestos proporcionados en la presente memoria se enumeran a continuación:

AcOH o HOAc	ácido acético
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
<i>t</i> -BuOH	alcohol <i>terc</i> -butílico
<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -Butóxido potásico
EtOAc o EA	acetato de etilo
Fe	Hierro
AG	Ácido fórmico
NH ₂ Boc	Carbamato de <i>terc</i> -butilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
BH ₃ ·Me ₂ S o BH ₃ ·DMS	complejo de borano-sulfuro de dimetilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CH ₂ I	yoduro de etilo
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo.
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CuI	yoduro de cobre
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC (o EDC·HCl) o EDCI (o EDCI·HCl) o EDAC	hidrocloruro de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida o hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiamina-tetraacético
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol
LiOH	hidróxido de litio
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Pd/C	paladio sobre carbono
PE	éter de petróleo
SOCl ₂	cloruro de tionilo
TEA o Et ₃ N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
BH ₃ -THF	borano-tetrahidrofurano
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KI	yoduro potásico
KOH	hidróxido potásico
MgSO ₄	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro sódico
AcONa o NaOAc	acetato sódico
MeONa	metóxido sódico
NaClO ₂	cloruro sódico
NaH ₂ PO ₄	dihidrogenofosfato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico

NaIO ₄	peryodato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₄ Cl	cloruro amónico
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
OsO ₄	tetraóxido de osmio
PBr ₃	tribromuro de fósforo
P(OEt) ₃	fosfato de trietilo
PCl ₅	pentacloruro de fósforo
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
Pd(dppf)Cl ₂ o PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidén-acetona)dipaladio(0)
PPh ₃	trifenilfosfina
Pd(PPh ₃) ₄	<i>tetrakis</i> (trifenilfosfina)paldio (0)
Xantphos	<u>4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno</u>
N ₂ H ₄ ·H ₂ O	monohidrato de hidrazina
MTBE	éter metil- <i>terc</i> -butílico
NH ₂ NH ₂	hidrazina

Composiciones farmacéuticas

- 5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I), sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende más de un compuesto de la presente exposición. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno o más compuestos de la presente exposición y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 Los portadores farmacéuticamente aceptables son portadores medicinales convencionales de la técnica que pueden prepararse de una manera bien conocida de la técnica farmacéutica. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente exposición pueden mezclarse con un portador farmacéuticamente aceptable para la preparación de una composición farmacéutica.
- 15 La expresión «portador farmacéuticamente aceptable» tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulado líquido o sólido, que participa en llevar o transportar un compuesto proporcionado en la presente memoria de una ubicación, líquido corporal, tejido, órgano (interior o exterior), o parte corporal, a otra ubicación, líquido corporal, tejido, órgano o parte corporal. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser
- 20 vehículos, diluyentes, excipientes u otros materiales que pueden utilizarse para poner en contacto los tejidos de un animal sin toxicidad excesiva o efectos adversos. Entre los portadores farmacéuticamente aceptables ejemplares se incluyen azúcares, almidón, celulosas, malta, tragacanto, gelatina, solución de Ringer, ácido algínico, solución salina isotónica, agentes tamponadores y similares. El portador farmacéuticamente aceptable que puede utilizarse en la presente exposición incluye los generalmente conocidos de la técnica, tales como los dados a conocer en "Remington Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991), que se incorpora como referencia en la presente memoria.
- 25 Entre algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables se incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa, (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, (4) tragacanto en polvo, (5) malta, (6) gelatina, (7) talco, (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, (10) glicoles, tales como propilenglicol, (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, (13) agar, (14) agentes
- 30 tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, (15) ácido algínico, (16) agua libre de pirógenos, (17) solución salina isotónica, (18) solución de Ringer, (19) alcohol, tal como alcohol etílico y alcohol propano, (20) soluciones tampón de fosfato, y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas, tales como acetona.
- 35 Las composiciones farmacéuticas pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximar condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste del pH y tamponadores, agentes de ajuste de la toxicidad y similares, por ejemplo, acetato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, lactato sódico y similares.
- 40 La forma de las composiciones farmacéuticas depende de varios criterios, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, la vía de administración, la extensión de la enfermedad o la dosis que debe administrarse.
- 45

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para la administración oral, nasal, rectal, percutánea, intravenosa o intramuscular. De acuerdo con la vía deseada de administración, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en la forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, polvos, gránulos, sobres, obleas, pastillas, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), espray, pomada, pasta, crema, loción, gel, parche, inhalante o supositorio.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración en el paciente, mediante la utilización de procedimientos conocidos de la técnica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en una forma de liberación sostenida. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «forma de liberación sostenida» se refiere a la liberación del agente activo a partir de la composición farmacéutica de manera que está disponible para la bioabsorción en el sujeto, principalmente en el tracto gastrointestinal del sujeto, a lo largo de un periodo prolongado de tiempo (liberación prolongada) o en una ubicación determinada (liberación controlada). En algunas realizaciones, el periodo de tiempo prolongado puede ser de aproximadamente 1 a 24 horas, 2 a 12 horas, 3 a 8 horas, 4 a 6 horas, 1 a 2 días o superior. En determinadas realizaciones, el periodo de tiempo prolongado es de por lo menos aproximadamente 4 horas, por lo menos aproximadamente 8 horas, por lo menos aproximadamente 12 horas o por lo menos aproximadamente 24 horas. La composición farmacéutica puede formularse en la forma de tableta. Por ejemplo, la velocidad de liberación del agente activo puede no solo controlarse mediante disolución del agente activo en líquido gastrointestinal y la posterior difusión hacia el exterior del comprimido o píldoras con independencia del pH, sino que también puede verse influido por procesos físicos de desintegración y erosión del comprimido. En algunas realizaciones, pueden utilizarse materiales poliméricos, tales como los dados a conocer en "Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; ver también Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105 para la liberación sostenida. La totalidad de dichas referencias se incorpora como referencia en su totalidad en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 5000 mg de los compuestos de la presente exposición (p. ej., entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 40 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 40 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 900 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 2000 mg, entre aproximadamente 2000 mg y aproximadamente 3000 mg, entre aproximadamente 3000 mg y aproximadamente 4000 mg, o entre aproximadamente 4000 mg y aproximadamente 5000 mg), Las dosis adecuadas por sujeto y día pueden ser de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, preferentemente de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg o de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg.

En determinados aspectos de la presente exposición, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una forma de dosis unitaria, en las que cada dosis contiene entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 40 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 40 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400

mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 700 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 900 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 2000 mg, entre aproximadamente 2000 mg y aproximadamente 3000 mg, entre aproximadamente 3000 mg y aproximadamente 4000 mg, o entre aproximadamente 4000 mg y aproximadamente 5000 mg de los compuestos de la presente exposición. La expresión «formas de dosis unitaria» se refiere a unidades físicamente discretas que resultan adecuadas como dosis unitarias para seres humanos y otros mamíferos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada a un portador farmacéutico adecuado. En algunos aspectos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuestos de la presente exposición como primer ingrediente activo y comprenden, además, un segundo ingrediente activo. El segundo ingrediente activo puede ser cualquier agente anticáncer conocido de la técnica, por ejemplo, inhibidores de transducción de señales celulares, agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa, agentes inmunoterapéuticos, inhibidores de la mitosis, agentes antihormonales, fármacos quimioterapéuticos, inhibidores de EGFR, inhibidores de BTK, inhibidores de CTLA-4, inhibidores de MEK, inhibidores de PD-L1, agonistas de OX40 y similares. Entre los ejemplos representativos de los agentes anticáncer para el tratamiento de cánceres o tumores pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, sorafenib, sunitinib, dasatinib, vorinostat, temsirolimus, everolimus, pazopanib, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina, pertuzumab, bevacizumab, cetuximab, ranibizumab, pegaptanib, panitumumab, tremelimumab, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, crizotinib, ruxolitinib, paclitaxel, vincristina, vinblastina, cisplatino, carboplatino, gemcitabina, tamoxifeno, raloxifeno, ciclofosfamida, cromabucilo, carmustina, metotrexato, fluorouracilo, actinomicina, doxorrubicina, epirubicina, antraciclina, bleomicina, mitomicina-C, irinotecán, topotecán, tenipósido interleuquina, interferón y similares. En algunas realizaciones, el segundo agente activo es uno o más de entre bevacizumab, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y crizotinib.

Método de tratamiento

La presente exposición proporciona un método de tratamiento de enfermedades asociadas a ErbB (incluyendo, por ejemplo, EGFR o Her2), especialmente a la mutación de ErbB, que comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos, sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o la composición farmacéutica de la presente exposición.

La presente exposición proporciona, además, un método de tratamiento de enfermedades asociadas a BTK. En determinados aspectos de la presente exposición, el método comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos, sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos o la composición farmacéutica de la presente exposición.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «enfermedades asociadas a ErbB» o «enfermedades asociadas a ErbB» se refiere a enfermedades cuya aparición o desarrollo, o ambos, están asociados a la expresión o actividad de ErbB. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, enfermedades de tipo inmunitario, trastornos proliferativos, cáncer y otras enfermedades.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «enfermedades asociadas a EGFR» o «enfermedades asociadas a Her2» se refiere a enfermedades cuya aparición o desarrollo, o ambos, están asociados a alteraciones del genoma, expresión o actividad de EGFR o Her2, según sea el caso. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, enfermedades de tipo inmunitario, trastornos proliferativos, cáncer y otras enfermedades.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «enfermedades asociadas a BTK» se refiere a enfermedades cuya aparición o desarrollo, o ambos, están asociados a alteraciones genómicas, expresión o actividad de BTK, según sea el caso. En determinados aspectos de la presente exposición, entre las enfermedades asociadas a BTK se incluyen las enfermedades oncológicas y las enfermedades autoinmunitarias. Entre las enfermedades oncológicas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, el linfoma y la leucemia. Entre las enfermedades autoinmunitarias se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos «tratamiento» y «tratar» se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición, inhibir el avance de una enfermedad o trastorno, o uno o más de los síntomas del mismo, tal como se describe en la presente memoria. En algunos aspectos de la presente exposición, el tratamiento puede administrarse después de desarrollarse uno o más síntomas. En otros aspectos de la presente exposición, el tratamiento puede administrarse en la ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede llevarse a cabo en un individuo susceptible antes de la aparición de síntomas (p. ej., a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de resolver los síntomas, por ejemplo para evitar o retrasar su recurrencia.

En algunos aspectos de la presente exposición, el compuesto o compuestos, sales, ésteres, hidratos, solvatos o

estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria se administra por vía parenteral o una vía no parenteral. En algunos aspectos de la presente exposición, el compuesto o compuestos farmacéuticamente aceptables, sales, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o la composición farmacéutica, se administran por vía oral, entérica, bucal, nasal, intranasal, transmucosa, epidérmica, transdérmica, dérmica, oftálmica, pulmonar, sublingual, rectal, vaginal, tópica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal o intraesternal.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse en forma pura, en una combinación con otros ingredientes activos o en la forma de composiciones farmacéuticas de la presente exposición. En algunos aspectos de la presente exposición, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse en el sujeto que lo necesita concurrente o secuencialmente en una combinación con uno o más agentes anticáncer conocidos de la técnica. En algunos aspectos de la presente exposición, la administración se lleva a cabo una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días, una vez cada seis días o una vez a la semana.

En algunos aspectos de la presente exposición, el compuesto o compuestos, sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos o la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria se administran por vía oral. Para la administración oral, resulta apropiada cualquier dosis que consiga los objetivos deseados. En algunas realizaciones, las dosis diarias adecuadas son de entre aproximadamente 0,001 y 5000 mg, preferentemente de entre 0,1 mg y 5 g, más preferentemente de entre 5 mg y 1 g, más preferentemente de entre 10 mg y 500 mg, y la administración se lleva a cabo una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cada día o 3 a 5 días a la semana. En algunos aspectos de la presente exposición, la dosis de uno o más compuestos, sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos o la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,0001 mg, preferentemente, 0,001 mg, 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg, 4000 mg o hasta aproximadamente 5000 mg al día.

Utilización de compuestos

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o una composición farmacéutica de los mismos para el tratamiento de enfermedades asociadas a ErbB (p. ej., EGFR, Her2, Her3 o Her4). La presente exposición proporciona la utilización de los compuestos, sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composición farmacéutica de la presente exposición, en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas a ErbB mutante. En algunos aspectos de la presente exposición, el ErbB mutante es EGFR mutante. Según la presente invención, el ErbB mutante es Her2 mutante. En determinadas realizaciones de la presente invención, las enfermedades asociadas a ErbB son enfermedades asociadas a ErbB mutante, incluyendo cánceres.

La presente exposición proporciona la utilización de los compuestos, sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composición farmacéutica de la presente exposición, en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas a BTK. En determinados aspectos de la presente exposición, la presente exposición proporciona la utilización de los compuestos, sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composición farmacéutica de la presente exposición, en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas a BTK. En determinados aspectos de la presente exposición, las enfermedades asociadas a BTK incluyen cánceres.

En particular, entre los cánceres se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, leucemia, glioblastoma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma, osteosarcoma, linfoma, cáncer pulmonar, adenoma, mieloma, carcinoma hepatocelular, carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer hepático, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer cerebral, cáncer esofágico, cáncer óseo, cáncer testicular, cáncer de piel, cánceres renales, mesotelioma, neuroblastoma, cáncer de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, cánceres esofágicos, cánceres oculares, cáncer de próstata, cáncer nasofaríngeo o cáncer oral. En algunos aspectos de la presente exposición, los cánceres son cáncer pulmonar, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de vejiga o glioblastoma. En algunos aspectos de la presente exposición, el cáncer es cáncer pulmonar (p. ej., cáncer pulmonar no microcítico, cáncer pulmonar microcítico, adenocarcinoma, cáncer pulmonar de células escamosas y cáncer pulmonar de células grandes). En algunos aspectos de la presente exposición, el cáncer es cáncer pulmonar metastásico. En algunas realizaciones de la presente exposición, el cáncer es cáncer con una o más mutaciones de ErbB (p. ej., mutaciones puntuales, mutaciones por delección, mutaciones por inserción, mutaciones activadoras o mutaciones farmacorresistentes de EGFR o Her2).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos en la presente exposición pueden utilizarse en la prevención o el tratamiento del inicio o desarrollo de cualquiera de las enfermedades asociadas a ErbB/BTK (expresión o actividades) en mamíferos, especialmente en el ser humano. En algunos aspectos de la presente exposición, los

compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos en la presente exposición pueden utilizarse en la prevención o tratamiento del inicio o desarrollo de cualquiera de las enfermedades o afecciones asociadas a ErbB mutante en mamíferos, especialmente en el ser humano.

En tal situación, la presente exposición proporciona, además, un método de cribado de pacientes adecuados para el tratamiento con los compuestos o composición farmacéutica de la presente exposición solos o combinados con otros ingredientes (p. ej., un segundo ingrediente activo, p. ej., un agente anticáncer). El método incluye la secuenciación de las muestras tumorales procedentes de pacientes y la detección de la acumulación de ErbB (p. ej., EGFR o Her2) o BTK en el paciente o la detección del estado de las mutaciones de ErbB (p. ej., EGFR o Her2) o BTK en el paciente.

Ejemplos

Los ejemplos a continuación explican adicionalmente los métodos generales de la presente exposición. Los compuestos de la presente exposición pueden prepararse mediante los métodos conocidos de la técnica. A continuación, se ilustran métodos de preparación detallados de los compuestos preferentes de la presente exposición. Sin embargo, en modo alguno son limitativos de los métodos de preparación de los compuestos de la presente exposición.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Las estructuras de los compuestos en los ejemplos siguientes se caracterizaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrometría de masas (EM). El desplazamiento de RMN (δ) se proporcionó en unidades de 10^{-6} (ppm). Se registraron espectros de RMN- ^1H en dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO- d_6), CDCl_3 , CD_3OD o D_2O (de Aldrich o Cambridge Isotope Lab., Inc.) en espectrómetros RMN Bruker AVANCE (400 MHz) utilizando un espectrómetro RMN-ICON (bajo control del programa TopSpin), RMN Varian 400MR o RMN Varian VNMR400 (400 MHz) (bajo control con el programa VnmrJ) con tetrametilsilano como patrón interno.

Las mediciones de EM se llevaron a cabo con un espectrómetro de masas Shimadzu 2010, un Agilent 6110A MSD o un 1969A TOF utilizando métodos de ionización por electropulverización, químicos y de impacto de electrones en un abanico de instrumentos.

La medición de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se llevó a cabo en sistemas Shimadzu LC-20A, Shimadzu LC-2010HT series, Agilent 1200 LC o Agilent 1100 series utilizando una columna Ultimate XB-C18 (3,0*50 mm, 3 μm o 3,0*150 mm, 3 μm), Xbridge shieldRP18 (Sum, 50 mm*2,1 mm), o Xtimate C18 (3 μm , 2,1*30 mm), una columna MERCK RP18 2,5-2 mm, o una columna C18 Agilent Zorbax Eclipse Plus (4,6 mm*150 mm, 5 μm), etc.

Se llevó a cabo una cromatografía de capa fina utilizando placas de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o Anhui Liang Chen Gui Yuan. Las placas de gel de sílice utilizadas para la cromatografía de capa fina (CCF) eran de 0,15 mm~0,2 mm. Las placas de gel de sílice utilizadas para separar y purificar productos mediante CCF eran de 0,4 mm~0,5 mm.

La columna cromatográfica purificada utiliza el gel de sílice como el portador (malla de 100-200, 200~300 o 300~400, producida por Yantai Huanghai co., o Anhui Liang Chen Gui Yuan co., etc.), o columna flash (columna flash de sílice-CS 40-60 μm , o columna C18 de fase inversa 20-35 μm , producida por Agela Technologies, etc.) o columna flash de sílice-CS (40-60 μm) o columna C18 (20-40 μm) de Agela Technologies en el sistema combi-flash Teledyne ISCO o flash Biotage. Se ajustó el tamaño de las columnas de acuerdo con la cantidad de los compuestos.

Los materiales de partida conocidos de la presente exposición pueden sintetizarse mediante la utilización o según métodos conocidos de la técnica, o pueden adquirirse de Alfa Aesar, Lancaster, TCI, Aldrich, Bepharma y Scochem (o PharmaBlock, Bide, Amatek, Stru Chem, Firster Pharmaceutical, Titan (Adamas), etc.).

A menos que se especifique lo contrario, todas las reacciones en los ejemplos se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón o nitrógeno. La atmósfera de argón o nitrógeno se refiere a que el matraz de reacción se conectó a un balón de argón o nitrógeno con un volumen de aproximadamente 1 l. La hidrogenación habitualmente se llevó a cabo bajo presión. A menos que se especifique lo contrario, la temperatura de reacción en los ejemplos era la ambiente, es decir, 20 °C~30 °C.

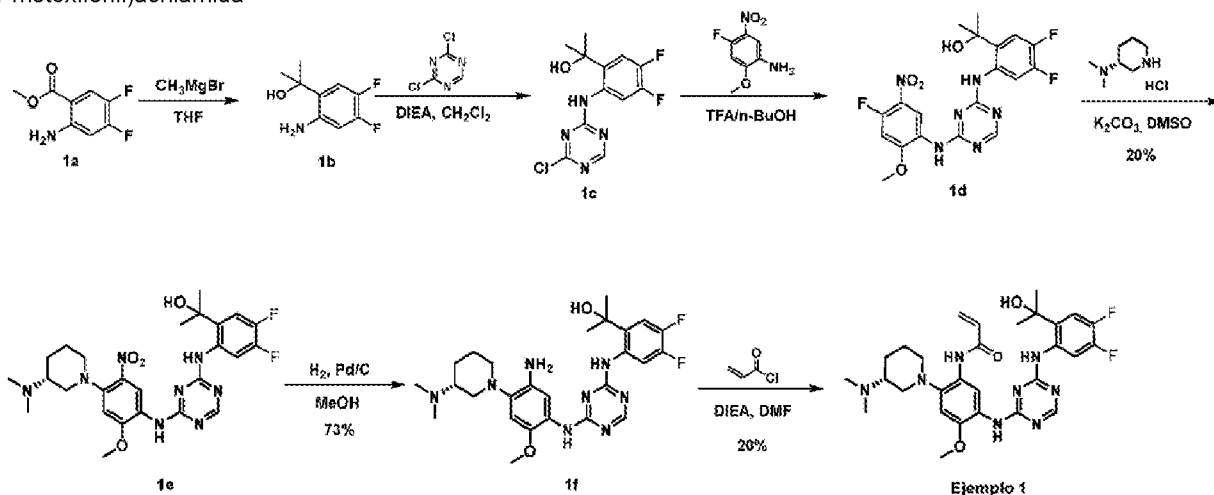
Se realizó un seguimiento mediante CCF del avance de la reacción en los ejemplos. Los sistemas de eluyente utilizados para las reacciones incluían un sistema de diclorometano-metanol y un sistema de éter de petróleo-acetato de etilo. Se ajustaron las proporciones en volumen de los solventes de acuerdo con las diferentes polaridades de los compuestos.

El sistema de elución de la cromatografía de columna utilizada para purificar los compuestos y el sistema de eluyente de la CCF incluían un sistema de diclorometano-metanol y un sistema de éter de petróleo-acetato de etilo. Se ajustaron las proporciones en volumen de los solventes de acuerdo con las diferentes polaridades de los compuestos. Para el

ajuste puede añadirse una pequeña cantidad de agentes alcalinos o ácidos (0,1 %~1 %), tal como ácido fórmico, ácido acético, TFA o amoníaco.

Ejemplo 1

5 (R)-N-(2-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



10 Procedimiento para la preparación de compuesto 1b:

A una solución de compuesto 1a (25 g, 1,0 eq., 133,59 mmoles) en THF (250 ml) se añadió CH_3MgBr (222,65 ml, 5,0 eq., 667,95 mmoles) a 0-5 °C bajo un baño de hielo-agua. La mezcla negra resultante se sometió a agitación a 26-36 °C durante 2 h hasta que la CCF (éter de petróleo/EtOAc=5/1 (v/v)) mostrase que se había consumido el material de partida ($R_f=0,70$). La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 1b (22 g, rendimiento: 88 %) en forma de aceite amarillo.

20 CL-EM: $R_t=0,678$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=169,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 6,97 (dd, $J=8,9, 12,7$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J=7,3, 12,8$ Hz, 1H), 1,57 (s, 6H).

25 Procedimiento para la preparación de compuesto 1c:

A una solución de compuesto 1b (1 g, 5,3 mmoles) y DIEA (1 g, 7,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (0,96 g, 6,4 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 26-34 °C durante 12 horas. La reacción se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice directamente (EtOAc al 20 % en éter de petróleo (v/v)), proporcionando el producto del título 1c en forma de un sólido blanco (900 mg, rendimiento: 56 %).

30 CL-EM: $R_t=0,803$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=300,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,84 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,46 (dd, $J=8,8, 12,4$ Hz, 1H), 6,35 (br s, 1H), 1,51 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 1d:

40 A una solución de compuesto 1c (300 mg, 1,0 mmoles) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (185 mg, 1,0 mmoles) en n-BuOH (10 ml) se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-33 °C durante 2 horas. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y después se secó bajo alto vacío, proporcionando el producto del título 1d en forma de un sólido amarillo (400 mg, pureza: 99 %, rendimiento: 88 %).

45 CL-EM: $R_t=0,828$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=451,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 1e:

Una solución de compuesto 1d (1,144 g, 2,76 mmoles), hidrocloreto de (*R*)-*N,N*-dimetilpiperidín-3-amina (500 mg, 3,04 mmoles) y K₂CO₃ (764 mg, 5,52 mmoles) en DMSO (30 ml) se sometió a agitación a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua fría (200 ml). Se precipitó el sólido amarillo y después el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (gradiente de eluyente: CH₂Cl₂/MeOH de 100/0 a 90/10), proporcionando el producto del título 1e en forma de un sólido amarillo (298 mg, pureza: 84,0 %, rendimiento: 20 %).

CL-EM: R_t=0,717 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=523,5 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 1f:

Una solución de compuesto 1e (298 mg, 0,57 mmoles) y Pd/C (30 mg, 0,1 eq.) en MeOH (10 ml) se sometió a agitación bajo 1 atm de H₂ a 25 °C durante 1 hora. La masa de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (5 ml x3). Se agruparon los filtrados y se evaporaron al vacío, proporcionando el producto del título en forma de aceite marrón (206 mg, rendimiento: 73 %).

CL-EM: R_t=0,630 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=493,3 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 1:

A una solución de 1f (194 mg, 0,39 mmoles) y DIEA (78 mg, 1,5 eq, 0,59 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió cloruro de acrililoilo (39 mg, 0,43 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla se sometió a agitación a 25 °C durante 2 horas. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 150*25 mm*5 µm, condición: 30-40 % de B (A: amoníaco al 0,05 % en agua; B: CH₃CN); caudal: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el Ejemplo 1 en forma de un sólido blanco (47,2 mg, rendimiento: 20 %).

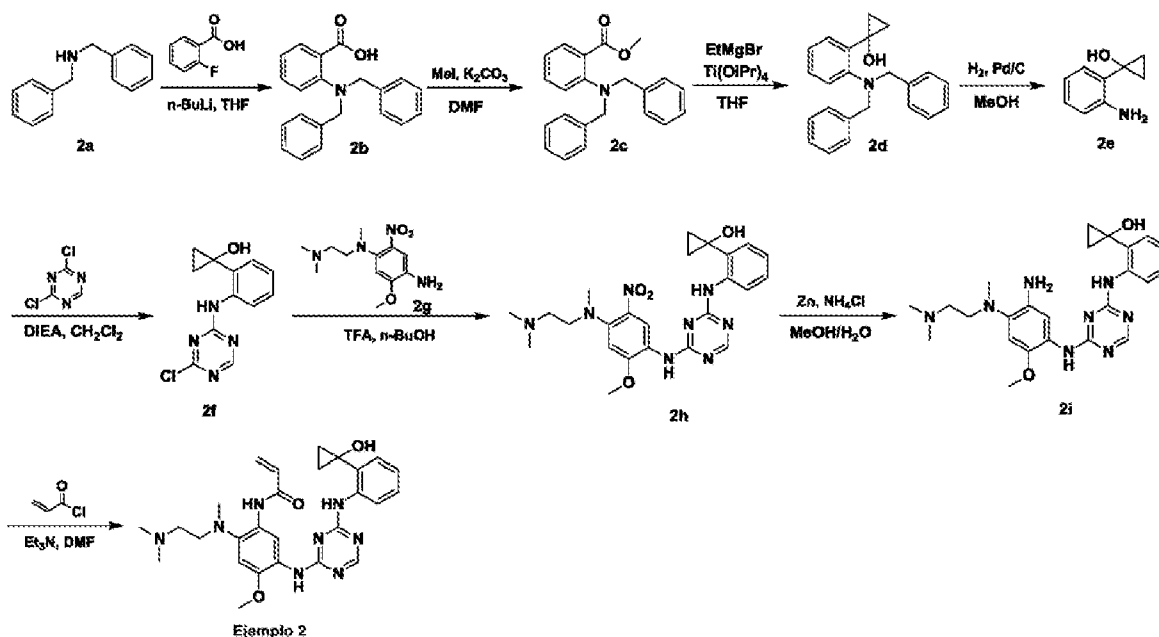
CL-EM: R_t=2,100 min en cromatografía 0-60AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=547,1 [M+H]⁺.

HPLC: R_t= 3,88 min en cromatografía 0-60_AB_1,2 ml.met (Ultimate C18 3,0 µm 3,0*50 mm); CFS: R_t =3,763 min, pureza: 96,5 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,67 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,04 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,50 - 6,27 (m, 2H), 5,82 (br d, J=11,0 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,89 (br s, 1H), 2,67 (br s, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,98 (br s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,72 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 2

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(1-hidroxiciclopropil)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 2b:

A una mezcla de compuesto 2a (50 g, 253,5 mmoles) en THF (500 ml) se añadió n-BuLi gota a gota (140 ml, 2,5 M, 354,8 mmoles) a -60 °C durante 30 min, y la mezcla se sometió a agitación a -60 °C durante 1 h. A continuación, se añadió ácido 2-fluorobenzoico (32 g, 228,1 mmoles) y la mezcla resultante se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso (1000 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=3: 1), proporcionando el compuesto 2b (25 g, rendimiento: 31 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: R_t=0,753 min (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=318,0 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,17 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,64 - 7,56 (m, 1 H), 7,49 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,40 - 7,35 (m, 2 H), 7,31-7,25 (m, 5 H), 7,24 - 7,16 (m, 4 H), 4,18 (s, 4 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 2c:

A una mezcla de compuesto 2b (25 g, 70,89 mmoles) y K₂CO₃ (29,4 g, 212,67 mmoles) en DMF (500 ml) se añadió MeI (20,1 g, 141,78 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (1200 ml) y se extrajo con EtOAc (400 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (300 ml x3), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró, proporcionando el compuesto 2c (27 g, en bruto) en forma de un aceite amarillo.

CL-EM: R_t=0,822 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=332,4 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (dd, J=1,6 Hz, 8,0 Hz, 1 H), 7,34-7,23 (m, 11 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 4,27 (s, 4 H), 3,91 (s, 3 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 2d:

A una mezcla de compuesto 2c (27 g, 81,47 mmoles) en THF (250 ml) se añadió gota a gota Ti(OiPr)₄ (6,9 mg, 24,44 mmoles) a 80 °C bajo un balón de N₂. A continuación, se añadió EtMgBr (109 ml, 325,88 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (60 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 10 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 2d (17 g, rendimiento: 63 %) en forma de aceite amarillo.

CL-EM: R_t=0,760 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=330,1 [M+H]⁺.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (brs, 1 H), 7,25-7,15 (m, 6 H), 7,14-7,08 (m, 5H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,92 (dd, $J=1,2$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 4H), 1,09-1,03 (m, 2H), 0,93-0,87 (m, 2H).

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 2e:

A una mezcla de compuesto 2d (0,5 g, 1,52 mmoles) en MeOH (8 ml) se añadió Pd/C (húmedo) (100 mg) y AcOH (0,1 ml) bajo un balón de H_2 . La mezcla de reacción se sometió a agitación a 20-25 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=3:1) para producir compuesto 2e (200 mg, rendimiento: 29 %) en forma de aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,12 (m, 2 H), 6,75-6,70 (m, 2 H), 4,30 (brs, 2 H), 1,19-1,15 (m, 2H), 0,10-0,95 (m, 2 H).

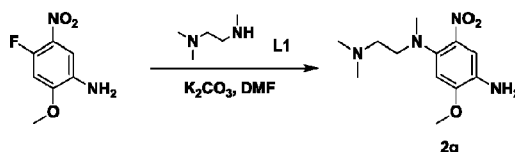
15 Procedimiento para la preparación de compuesto 2f:

A una mezcla de compuesto 2e (200 mg, 1,34 mmoles) y DIEA (346 mg, 2,68 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) se añadió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (241 mg, 1,61 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se sometió a agitación a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 30 % en éter de petróleo), proporcionando 1-((4-cloro-1,3,5-triazín-2-il)amino)fenil)ciclopropanol 2f (220 mg, rendimiento: 62 %) en forma de aceite amarillo.

CL-EM: $R_t=0,718$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=262,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (brs, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,41-7,33 (m, 1 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,18-7,13 (m, 1 H), 1,28-1,24 (m, 2 H), 1,03-0,99 (m, 2 H).

30 Procedimiento para la preparación de compuesto 2g:



Una solución de 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (20 g, 0,11 moles) y K_2CO_3 (29 g, 0,22 moles) en DMF (200 ml) se añadió N,N,N',N' -trimetiletano-1,2-diamina (13 g, 0,13 moles). La mezcla se sometió a agitación a 25 °C durante 48 horas. La reacción se trató con 1 l de agua y se extrajo con EtOAc (300 ml x3). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (500 ml x3). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 2g (30 g, rendimiento: 100 %) en forma de aceite rojo.

CL-EM: $R_t=0,125$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=269,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,17 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,25 (s, 6H).

45 Procedimiento para la preparación de compuesto 2h:

A una mezcla de compuesto 2f (140 mg, 0,53 mmoles) y compuesto 2g (56 mg, 0,58 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se sometió a agitación a 22-28 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 5 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto 2h (160 mg, rendimiento: 61 %) en forma de un aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,682$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=495,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55 Procedimiento para la preparación de compuesto 2i:

A una mezcla de compuesto 2 h (110 mg, 0,22 mmoles) y NH_4Cl (59 mg, 1,10 mmoles) en MeOH (50 ml) y agua (0,5 ml) se añadió Zn (72 mg, 1,10 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se sometió a agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el compuesto 2i (140 mg, en bruto) en forma de aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,636$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=465,2$ $[M+H]^+$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (brs, 1 H), 7,83 (brs, 1 H), 7,60 (brs, 1 H), 7,71-7,40 (m, 2 H), 7,20-6,93 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,20-2,85 (m, 2 H), 2,70-2,25 (m, 11 H), 1,16-1,08 (m, 2 H), 0,91-0,82 (m, 2 H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 2:

- 10 A una mezcla de compuesto 2i (140 mg, 0,21 mmoles) y DIEA (54 mg, 0,42 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (21 mg, 0,23 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 24-27 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep.: [Columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μ m, condición: 35-65 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 30 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 2 (32,0 mg, rendimiento: 6 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,999$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (B: XBridge Shield RP18 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=519,3$ $[M+H]^+$.

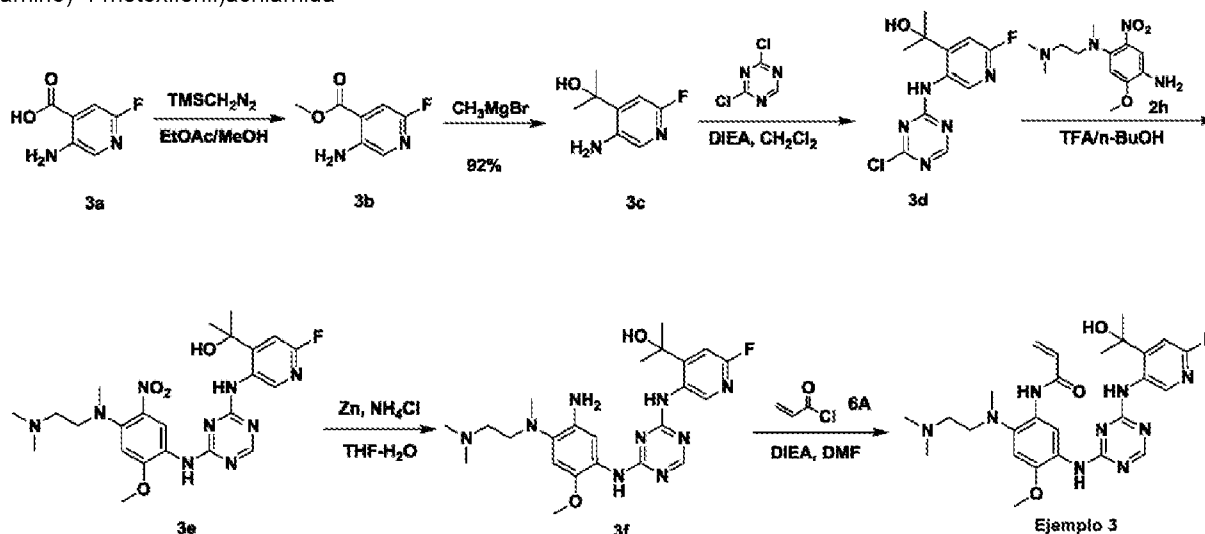
- 20 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,34 (brs, 1 H), 10,05 (brs, 1 H), 8,78 (brs, 1 H), 8,37-8,31 (m, 2 H), 7,60 (brs, 1 H), 7,30-7,24 (m, 2 H), 6,95 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,23-6,21 (m, 2 H), 5,64 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,81-2,78 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,23-2,18 (m, 9 H), 1,31-1,22 (m, 2 H), 0,97-0,94 (m, 2 H).

HPLC: $R_t=3,56$ min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

25

Ejemplo 3

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(6-fluoro-4-(2-hidroxi-3-propil-2-ilo)piridin-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



30

Procedimiento para la preparación de compuesto 3b:

- 35 A una solución de compuesto 3a (700 mg, 4,48 mmoles) en EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml) se añadió TMSCH₂N₂ (4,48 ml, 8,97 mmoles, 2 M en hexano). La mezcla se sometió a agitación a 27-34 °C (temperatura ambiente) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=5/1), proporcionando el compuesto 3b (650 mg; rendimiento de 85 %) en forma de sólido blanco.

- 40 CL-EM: $R_t=0,576$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=170,8$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (s, 1H), 7,30 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 5,47 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H).

- 45 Procedimiento para la preparación de compuesto 3c:

A una solución de compuesto 3b (650 mg, 3,82 mmoles) en THF (40 ml) se añadió CH_3MgBr (5,1 ml, 3 M en éter) a 0~5 °C. La mezcla se sometió a agitación a 26-33 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=3/1), proporcionando el compuesto 3c (600 mg, rendimiento: 92 %) en forma de sólido amarillo pálido.

CL-EM: $R_t=1,572$ min en cromatografía 10-80_7 min_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=283,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 1,62 - 1,58 (m, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 3d:

A una solución de compuesto 3c (600 mg, 3,52 mmoles) y DIEA (683 mg, 5,95 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (581 mg, 3,87 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-33 °C (temperatura ambiente) durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=1:1), proporcionando el compuesto 3d (650 mg, rendimiento: 65 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,299$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=283,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,85 - 9,51 (m, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 6,85 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 2,97 - 2,37 (m, 1H), 1,70 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 3e:

A una solución de compuesto 3d (600 mg, 2,11 mmoles) y compuesto 2g (624 mg, 2,32 mmoles) en n-BuOH (10 ml) se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-32 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (40 ml), se secaron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$), proporcionando el compuesto 3e (80 mg, rendimiento: 7,3 %) en forma de sólido rojo.

CL-EM: $R_t=0,662$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=516,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 3f:

A una solución de compuesto 3e (80 mg, 0,16 mmoles) en THF (1 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Zn (30 mg, 0,47 mmoles) y NH_4Cl (25 mg, 0,47 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 50 °C durante 1,5 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando compuesto 3f (35 mg) en forma de sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,596$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=486,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 3:

A una solución de compuesto 3f (35 mg, 0,07 mmoles) y DIEA (14 mg, 0,11 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (6,5 mg, 0,07 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μm , condición: 43-53 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH_3CN); caudal: 30 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 3 (4,2 mg, rendimiento: 10,8 %) en forma de sólido blanco.

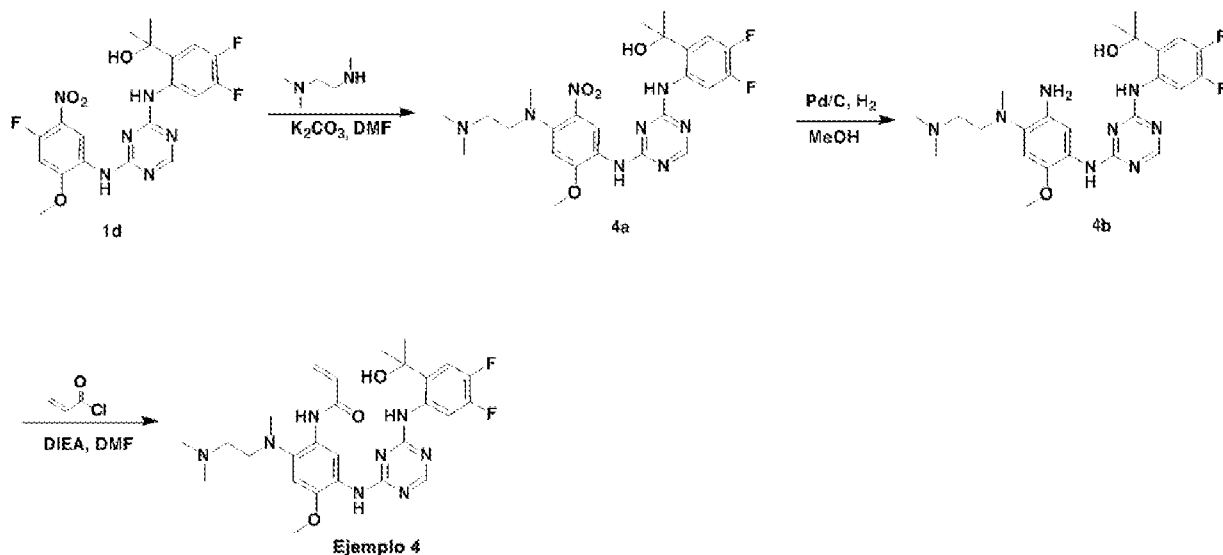
CL-EM: $R_t=3,921$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=540,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=3,26$ min en cromatografía 10-80_cd_1,2 ml. MET (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (br s, 1H), 10,11 (br s, 1H), 9,88 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,62 (br s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,30 (br s, 3H), 5,75 - 5,63 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,81 (br s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 (br s, 8H), 1,71 (s, 6H).

Ejemplo 4

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 4a:

Una solución de compuesto 1d (400 mg, 0,89 mmoles), *N,N',N''*-trimetiletano-1,2-diamina (91 mg, 0,89 mmoles) y K_2CO_3 (184 mg, 1,45 mmoles) en DMF (5 ml) se sometió a agitación a 27-34 °C bajo N_2 durante 2 horas. La mezcla se añadió gota a gota a agua (50 ml) y la mezcla resultante se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 15 min. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó bajo alto vacío, proporcionando el producto del título 4a en forma de un sólido naranja (270 mg, rendimiento: 57 %).

CL-EM: $R_t=0,707$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=533,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 4b:

Una solución de compuesto 4a (270 mg, 0,50 mmoles) y Pd/C (20 mg) en MeOH (10 ml) se purgó y desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación bajo H_2 (15 psi) a 27-34 °C durante 2 horas. La masa de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (3x5 ml). Se agruparon los filtrados y se evaporaron al vacío, proporcionando el producto del título 4b en forma de aceite negro (200 mg, rendimiento: 93 %).

CL-EM: $R_t=1,224$ min en cromatografía 10-80AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=503,3$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (dd, $J=11,2, 8,8$ Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,55 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 4:

A una solución de compuesto 4b (100 mg, 0,20 mmoles) y DIEA (38 mg, 0,30 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de acrililo (18 mg, 0,20 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla se sometió a agitación a 26-33 °C durante 2 horas. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 150*25 mm*5 μm ; 45-75 % de B (A: amoníaco al 0,05 % en agua; B: CH_3CN), caudal: 30 ml/min). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el Ejemplo 4 en forma de un sólido blanco (14,5 mg, pureza de 95,7 %, rendimiento: 13 %).

CL-EM: $R_t=2,053$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μm), EM (IEP) $m/z=557,3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=4,88$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml.met (Ultimate C18 3,0 μm , 3,0*50 mm).

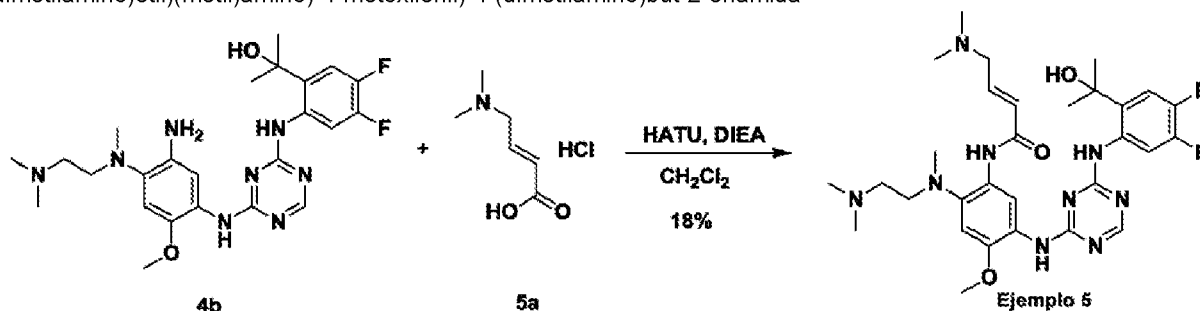
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,69 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (dd, $J=8,0, 12,8$ Hz, 1H), 7,70

(s, 1H), 7,13 (dd, $J=8,4$, 12,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,78 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,29 (s, 8H), 1,79 (s, 6H).

Ejemplo 5

5

(E)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida



Procedimiento para la preparación de Ejemplo 5:

Una mezcla de compuesto 4b (80 mg, 0,16 mmoles), compuesto 5a (31 mg, 0,19 mmoles), HATU (91 mg, 0,24 mmoles) y DIEA (62 mg, 0,48 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) se sometió a agitación a 28-35 °C durante 2 horas. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 150*25 mm*5 μm , 55-85 % de B (A: amoníaco al 0,05 % en agua; B: CH_3CN), caudal: 30 ml/min). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el Ejemplo 5 en forma de un sólido blanco (17,8 mg, rendimiento: 18 %).

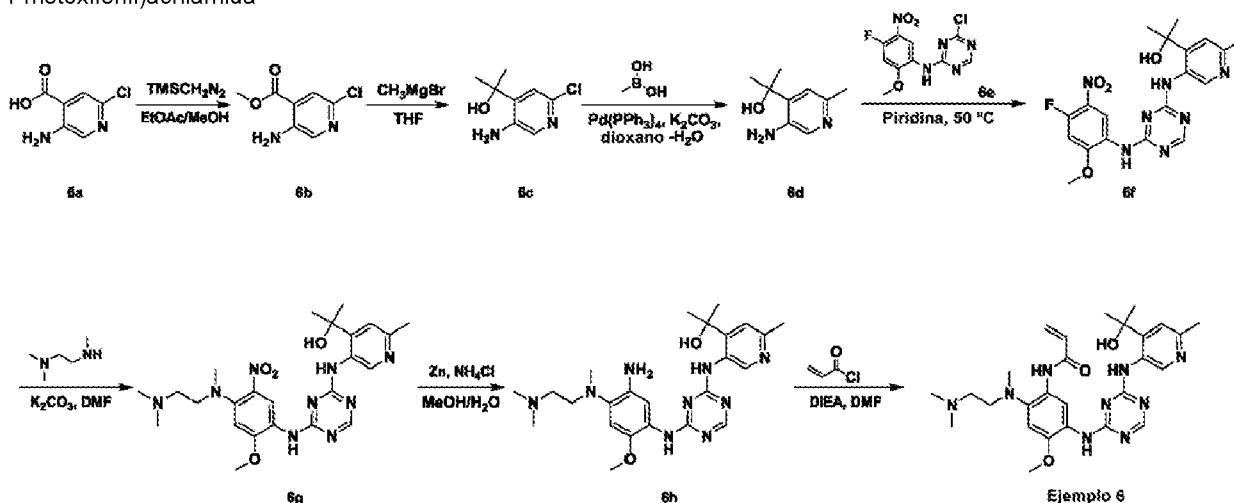
CL-EM: $R_t=1,755$ min en cromatografía 0-60AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=614,3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=2,15$ min en cromatografía 0-60CD_1,2 ml.met. (Ultimate C18 3,0 μm , 3,0*50 mm).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,69 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (dd, $J=13,2$, 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,12 (dd, $J=12,0$, 8,8 Hz, 1H), 6,92 (td, $J=15,2$, 6,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,18 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (s, 8H), 2,30 (s, 6H), 1,79 (s, 6H).

Ejemplo 6

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(4-(2-hidroxiopropán-2-il)-6-metilpiridín-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 6b:

A una solución de compuesto 6a (4,0 g, 23,2 mmoles) en $\text{EtOAc}/\text{MeOH}=1:1$ (60 ml) se añadió TMSCH_2N_2 (23,2 ml, 46,4 mmoles, 2 M en hexano). La mezcla resultante se sometió a agitación a 24-30 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con

agua (20 ml×3) y solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título 6b (3,1 g, rendimiento: 67,7 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,672 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=186,9 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,79 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 6c:

A una solución de compuesto 6b (3,1 g, 16,6 mmoles) en THF (40 ml) se añadió gota a gota CH₃MgBr (22,2 ml, 66,5 mmoles, 3 M en éter) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-34 °C durante 1,5 h bajo N₂. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (100 ml×3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (30 ml×3) y solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título 6c (2,79 g, rendimiento: 85,6 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,471 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=187,0 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 1,46 (s, 6H).

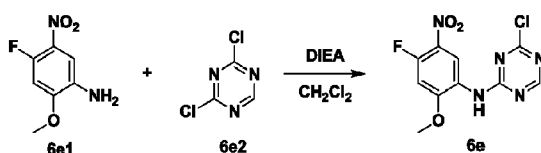
Procedimiento para la preparación de compuesto 6d:

A una solución de compuesto 6c (1,0 g, 5,36 mmoles), ácido metilborónico (1,28 g, 21,44 mmoles) y K₂CO₃ (1,48 g, 10,72 mmoles) en H₂O/dioxano=1:5 (20 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (929 mg, 0,15 eq., 0,80 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h bajo N₂. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 4 % en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto 6d (235 mg, rendimiento: 26,1 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,142 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=167,0 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,25 (br s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 6e:



A una solución bajo agitación de compuesto 6e1 (100 g, 537,2 mmoles) y DIEA (138,9 g, 1074,4 mmoles) en CH₂Cl₂ (1500 ml) se añadió compuesto 6e2 (96,7 g, 644,6 mmoles) a 10 °C; a continuación, se sometió a agitación a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío directamente, proporcionando el producto en bruto, que se trituro con CH₂Cl₂ (800 ml) durante 30 min, se filtró y la torta sólida se lavó con CH₂Cl₂ (100 ml ×2). La torta de filtración se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título 6e (118 g, rendimiento: 73 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,760 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=299,9 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,37 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=13,6 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 6f:

Una mezcla de compuesto 6d (200 mg, 1,20 mmoles) y compuesto 6e (433 mg, 1,44 mmoles) en piridina (6 ml) se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 5% en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto 6f (240 mg, rendimiento: 16 %) en forma de un sólido marrón oscuro.

CL-EM: R_t=0,688 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=430,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 6g:

A una solución de compuesto 6f (240 mg, 0,191 mmoles) y compuesto *N*¹,*N*¹,*N*²-trimetiletano-1,2-diamina (29 mg, 0,286 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (53 mg, 0,382 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 27-34 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (20 ml x 3) y solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 6 g (120 mg, rendimiento: 91,8 %) en forma de aceite naranja.

CL-EM: R_t=0,633 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=512,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 6h:

A una solución de compuesto 6g (90 mg, 0,131 mmoles) en MeOH/H₂O=2/1 (9 ml) se añadió Zn (26 mg, 0,394 mmoles) y NH₄Cl (21 mg, 0,394 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3 h hasta que la CCF (CH₂Cl₂/MeOH=5/1(v/v)) mostró solo una mancha principal (R_f= 0,25) y el material de partida (R_f=0,5) se había consumido por completo. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃/isopropanol=3/1 (20 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, y después se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 6h (85 mg, rendimiento: 94 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,571 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=482,3 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 6:

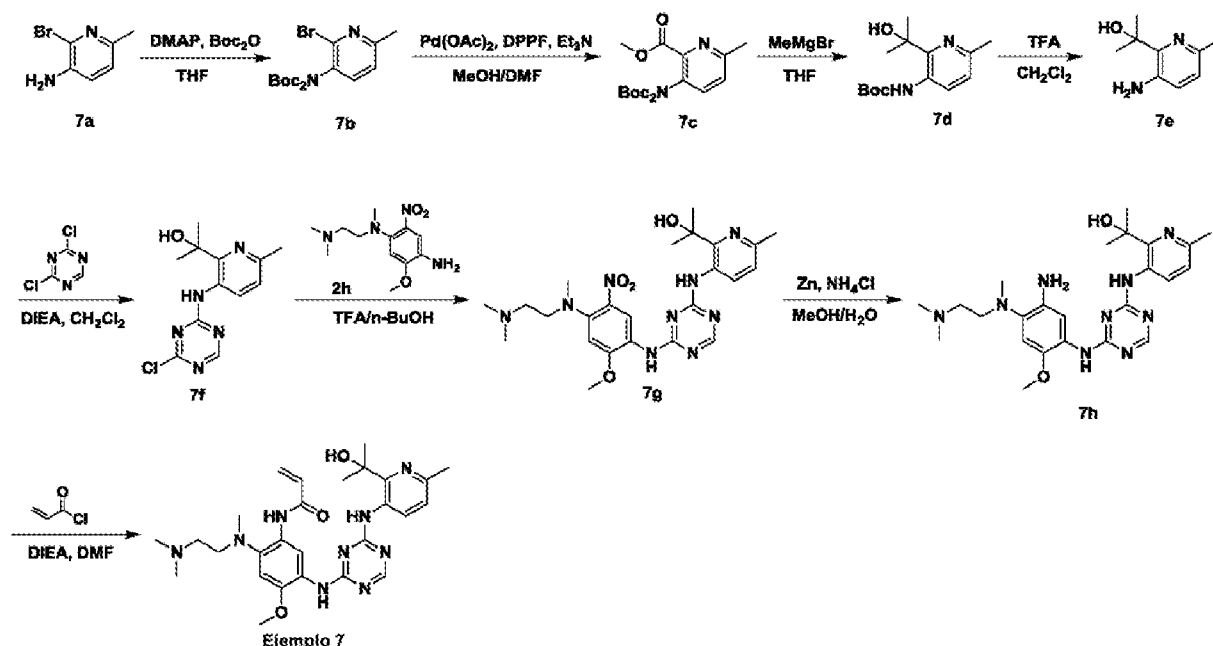
A una solución de compuesto 6h (85 mg, 0,123 mmoles) y DIEA (24 mg, 0,185 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (11 mg, 0,123 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 µm, condición: 25-55 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH₃CN), caudal: 30 ml/min) y se liofilizó, proporcionando el producto impuro en forma de un sólido blanco, que se purificó adicionalmente mediante CCF prep. (CH₂Cl₂: MeOH=7:1 (v/v)), proporcionando el Ejemplo 6 (18,4 mg, rendimiento: 27,9 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: R_t=1,969 min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (ACSSH-LCMS-AS A:Xtimate C18,2.1*30 mm, 3 µm; B:XBridge Shield RP18 2.1*50 mm), EM (IEP) m/z=537,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H), 9,93 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,47 - 6,27 (m, 2H), 6,14 (br s, 1H), 5,80 - 5,69 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 8H), 1,75 (s, 6H).

Ejemplo 7

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(4-(2-hidroxiopropán-2-il)-6-metilpiridín-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 7b:

A una mezcla de compuesto 7a (5 g, 26,73 mmoles) en THF anhidro (70 ml) se añadió DMAP (6,35 g, 53,46 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (17,50 g, 80,19 mmoles) y después se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 5 %-10 % en éter de petróleo), proporcionando el producto deseado 7b (10 g, rendimiento: 96,6 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

CL-EM: $R_t=0,875$ min en cromatografía 5-95AB₂₂₀ y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=388,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,41 (s, 18H)

Procedimiento para la preparación de compuesto 7c:

A una mezcla de compuesto 7b (3,5 g, 9,04 mmoles) en MeOH anhidro (50 ml) y DMF anhidro (150 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (150 mg, 0,1 eq., 0,904 mmoles) bajo nitrógeno, seguido de DPPF (501 mg, 0,904 mmoles) y Et_3N (1,37 g, 13,56 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de CO (50 psi). Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se vertió en agua (10 ml), se sometió a agitación durante 10 minutos adicionales y extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 5 %-8 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 7c (2,0 g, rendimiento: 60,4 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,812$ min en cromatografía 5-95AB₂₂₀ y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=367,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 7d:

A una mezcla de compuestos 7c (2,0 g, 5,46 mmoles) en THF anhidro (20 ml) se añadió MeMgBr (9,1 ml, 27,3 mmoles, 3 M en éter). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 2,5 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso (25 ml), se sometió a agitación durante 10 minutos y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío, proporcionando el producto del título 7d (1,4 g, rendimiento: 49,8 %) en forma de aceite amarillo, que se utilizó en la etapa siguiente directamente sin purificación adicional.

CL-EM: $R_t=0,616$ min en cromatografía 5-95AB₂₂₀ y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=267,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 7e:

A una mezcla de compuesto 7d (1,4 g, 1,13 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (9 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso (25 ml) para ajustar el pH a 8,0, se sometió a agitación durante 10 minutos y después se extrajo con EtOAc (25 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (gradiente de eluyente: Éter de petróleo: Acetato de etilo=20/1 (v/v), proporcionando el compuesto 7e (230 mg, rendimiento: 26,3 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,129$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=167,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 6,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 7f:

A una mezcla de compuesto 7e (311 mg, 2,076 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) se añadió DIEA (358 mg, 2,768 mmoles), seguido del compuesto 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (230 mg, 1,0 eq, 1,384 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), se sometió a agitación durante 5 minutos y después se extrajo con EtOAc (30 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (EtOAc al 15 %~30% en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 7f (290 mg, rendimiento: 74,9 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL-EM: $R_t=0,352$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=279,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,93 - 9,54 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (br d, $J=14,4$ Hz, 1H), 7,12 (br d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,07 - 2,87 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,69 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 7g:

A una mezcla de compuesto 7f (290 mg, 1,038 mmoles) en n-BuOH (10 ml) se añadió compuesto 2g (289 mg, 1,038 mmoles) y TFA (0,1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, proporcionando una solución turbia rojo oscuro. La mezcla se concentró al vacío directamente, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (0 % a 15 % de MeOH en CH_2Cl_2 , con amoníaco al 1 %), proporcionando el compuesto 7g (110 mg, rendimiento: 20,7%) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,604$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-Q MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=512,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,15 (br d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,29 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,69 (s, 8H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 7h:

A una solución de compuesto 7g (110 mg, 0,215 mmoles) en MeOH/ $\text{H}_2\text{O}=5/1$ (6 ml) se añadió Zn (70 mg, 1,075 mmoles) y NH_4Cl (58 mg, 1,075 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (10 ml $\times$ 3) y solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 7h (93 mg, rendimiento: 79,6 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,554$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=482,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 7:

A una solución de compuesto 7h (93 mg, 0,171 mmoles) y DIEA (33 mg, 1,5 eq., 0,256 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrililoilo (15 mg, 1,0 eq., 0,171 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante CCF prep. (CH_2Cl_2 : MeOH=7:1 (v/v)), proporcionando el producto impuro en forma de un sólido amarillo. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; condición:

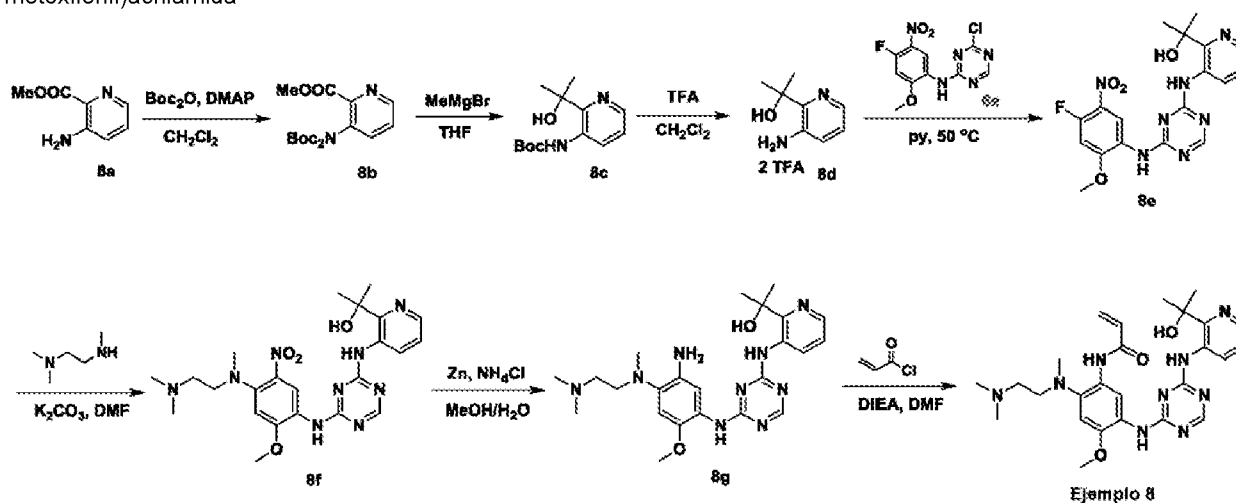
30-55 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min) y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 7 (20,3 mg, rendimiento: 22,2 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=2,002 min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (ACSSH-LCMS-AS A:Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 µm; B: XBridge Shield RP18 2.1*50 mm), EM (IEP) m/z=536,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (br s, 2H), 9,95 (br s, 1H), 8,43 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 - 6,31 (m, 2H), 5,77 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,88 (t, J=4,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 8H), 1,78 (s, 6H).

Ejemplo 8

N-((2-(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(2-hidroxiopropán-2-il)piridín-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 8b:

A una solución de compuesto 8a (1,0 g, 6,57 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió (Boc)₂O (3,6 g, 16,42 mmoles) y DMAP (1,2 g, 1,5 eq., 9,85 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 28-38 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=50/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 8b (2,5 g, rendimiento: 99 %) en forma de sólido blanco.

CL-EM: R_t=0,784 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=353,0 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,63 (dd, J=1,4, 4,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=4,8, 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,36 (s, 18H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 8c:

Una solución de compuesto 8b (2,3 g, 6,52 mmoles) en THF (30 ml) se purgó y se desgasificó con N₂ 3 veces y se añadió MeMgBr (10,87 ml) a la misma gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 29-34 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=10/1), proporcionando el compuesto 8c (1 g, rendimiento: 61 %) en forma de sólido blanco.

CL-EM: R_t=0,697 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=253,0 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 8d:

A una solución de 8c (1 g, 1,0 eq., 3,70 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 29-36 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 8d (1,2 g, rendimiento: 94 %) en forma de aceite amarillo (sal de TFA).

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,85 (dd, $J=1,0$, 5,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=1,3$, 8,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=5,5$, 8,5 Hz, 1H), 1,70 (s, 6H).

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 8e:

A una solución de compuesto 8d (200 mg, 1,0 eq., 0,67 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió compuesto 6e (256 mg, 1,1 eq., 0,74 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 28-36 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$), proporcionando el compuesto 8e (240 mg, rendimiento: 58 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,687$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=438,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Procedimiento para la preparación de compuesto 8f:

A una solución de compuesto 8e (240 mg, 1,0 eq., 0,58 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (160 mg, 2,0 eq., 1,16 mmoles) y compuesto N',N',N'' -trimetiletán-1,2-diamina (118 mg, 2,0 eq., 1,16 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 28-36 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$), proporcionando el compuesto 8f (170 mg, rendimiento: 59 %) en forma de sólido amarillo.

25 CL-EM: $R_t=0,643$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=498,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 8g:

30 A una solución de compuesto 8f (170 mg, 1,0 eq., 0,34 mmoles) en MeOH (10 ml) y H_2O (5 ml) se añadió Zn (111 mg, 5,0 eq, 1,70 mmoles) y NH_4Cl (182 mg, 10,0 eq, 3,40 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 8g (140 mg, rendimiento: 88 %) en forma de sólido blanco.

35 CL-EM: $R_t=0,554$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=468,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 8:

40 A una solución de compuesto 8g (140 mg, 1,0 eq., 0,30 mmoles) y DIEA (58 mg, 1,5 eq., 0,45 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (27 mg, 1,0 eq., 0,30 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: (columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; condición: 28-58 % de B (A: $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ al 0,05%; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 8 (58,7 mg, rendimiento: 37%) en forma de sólido blanco.

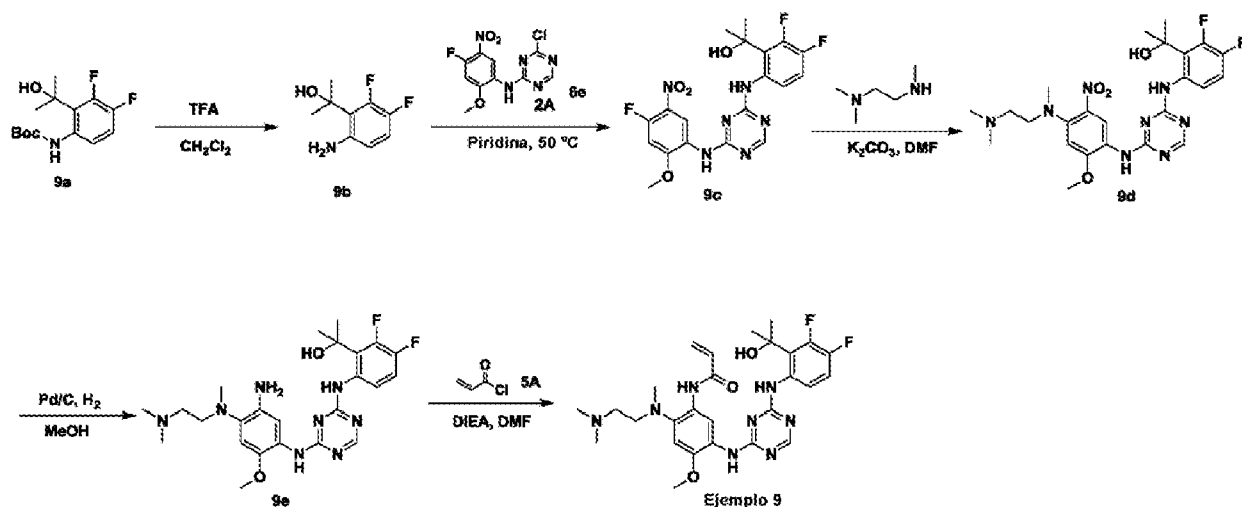
45 CL-EM: $R_t=1,844$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=522,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 HPLC: $R_t=3,65$ min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm 5 μm).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,85 (br s, 1H), 10,41 (br s, 1H), 9,99 (br s, 1H), 8,69 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (dd, $J=1,5$, 4,5 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,23 (dd, $J=4,9$, 8,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,48 - 6,41 (m, 1H), 6,37 (br d, $J=10,0$ Hz, 1H), 5,78 (br d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (br s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,28 (s, 8H), 1,83 (s, 6H).

55 Ejemplo 9

N-(5-(4-(3,4-difluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 9b:

- 5 A una solución de compuesto 9a (340 mg, 1,0 eq., 1,18 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-32 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 9b en sal de TFA (400 mg, rendimiento: 94 %) en forma de un sólido amarillo.

- 10 CL-EM: R_t=0,698 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (Agilent Pursit 5 C18, 20*2,0 mm), EM (IEP) m/z=188,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 9c:

- 15 A una solución de compuesto 9b (286 mg, 1,0 eq., 0,95 mmoles) en piridina (10 ml) se añadió compuesto 6e (400 mg, 1,1 eq., 1,05 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=1/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 9c (200 mg, rendimiento: 42 %) en forma de un sólido amarillo.

- 20 CL-EM: R_t=0,946 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18 25-2 mm), EM (IEP) m/z=451,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 9d:

- 25 A una solución de 9c (200 mg, 0,44 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (122 mg., 0,88 mmoles) y compuesto N',N',N'-trimetil-etán-1,2-diamina (54 mg., 0,53 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-33 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (50 ml) y se filtró. La torta de filtración se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 9d (200 mg, rendimiento: 85 %) en forma de un sólido amarillo.

- 30 CL-EM: R_t=0,807 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2 mm), EM (IEP) m/z=533,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 9e:

- 35 A una solución de compuesto 9d (200 mg, 0,38 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (20 mg). La mezcla resultante se purgó y se desgasificó con H₂ 3 veces y después se sometió a agitación a 26-34 °C (temperatura ambiente) bajo H₂ (balón de hidrógeno, 30 psi) durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 9e (150 mg, rendimiento: 78 %) en forma de un sólido marrón.

- 40 CL-EM: R_t=0,752 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (Xtimate C18 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=503,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 9:

- 45 A una solución de compuesto 9e (150 mg, 0,30 mmoles) y DIEA (58 mg, 0,45 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió el compuesto cloruro de acrililoilo (27 mg, 0,30 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: (columna: Waters XBridge 150*25 5 µm; condición: 42-72 % de B (A: NH₃·H₂O al 0,05%; B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min Las fracciones que contenían el

compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el compuesto 9 (39,4 mg, rendimiento: 23 %) en forma de un sólido blanco.

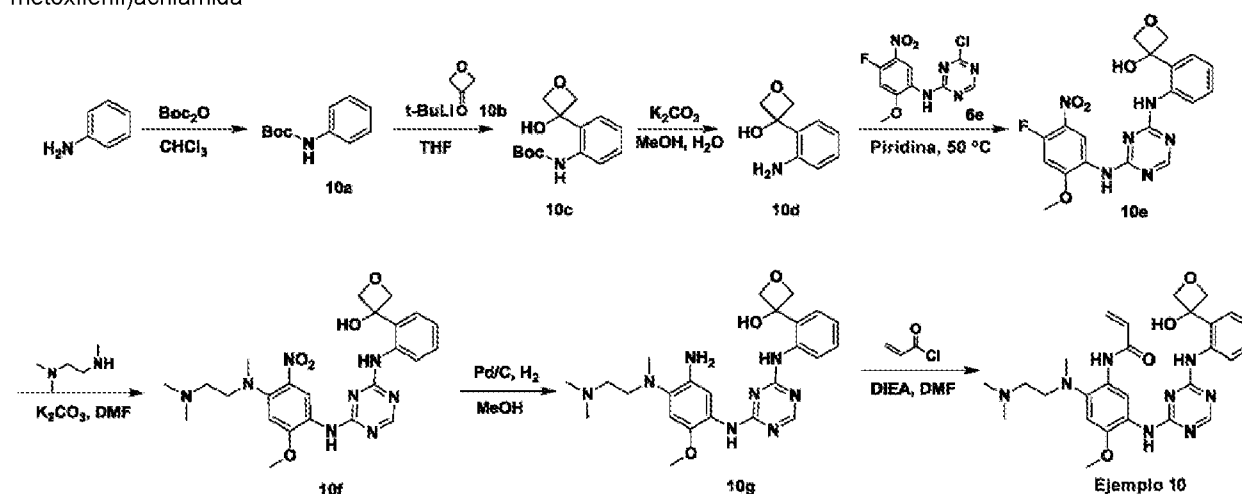
CL-EM: $R_t=1,784$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=557,0$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,12$ min en cromatografía 10-80AB_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50mm, 3 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,29 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (br dd, $J=5,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,09 (q, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,44 - 6,29 (m, 2H), 6,08 (br s, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 8H), 1,88 (d, $J=3,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 10

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(3-hidroxioxetán-3-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 10a:

A una mezcla de compuesto anilina (5 g, 53,69 mmoles) en $CHCl_3$ (80 ml) se añadió Boc_2O (23,4 g, 107,38 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío directamente, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 2% en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título 10a (8 g, rendimiento: 100 %) en forma de un sólido blanco. CL-EM: $R_t=0,793$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=137,9$ $[M+55]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 7,33-7,28 (m, 2 H), 7,08-7,03 (m, 1 H), 6,50 (brs, 1 H), 1,54 (s, 9 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 10b:

A una solución de compuesto 10a (3,0 g, 1,55 mmoles) en THF (50 ml) se añadió gota a gota t-BuLi (30 ml, 38,81 mmoles) a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 15 min y después se enfrió a -78 °C. Se añadió oxetán-3-ona (3,36 g, 46,61 mmoles) gota a gota a -78 °C durante 15 min. La mezcla resultante se sometió a agitación a -78 °C durante 1 h. La reacción se desactivó mediante la adición de 100 ml de agua y seguidamente se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3 x 100 ml), se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=3/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 10b (580 mg, rendimiento: 14,1 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,722$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=209,9$ $[M-55]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,09 (s, 1H), 7,65 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=1,4, 7,8$ Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 4,88 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,71 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 10c:

A una solución de compuesto 10b (500 mg, 1,89 mmoles) en MeOH (20 ml) y H_2O (10 ml) se añadió K_2CO_3 (780 mg, 5,66 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 70 °C durante 2 h. Se extrajo la mezcla de reacción con

EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=3/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 10c (240 mg, rendimiento: 77,1 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,553$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=166,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,59 (dt, $J=1,0$, 7,4 Hz, 1H), 6,18 (brs, 1H), 4,89 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,71 (d, $J=6,8$ Hz, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 10d:

A una solución de compuesto 10c (500 mg, 1,89 mmoles) en MeOH (20 ml) y H_2O (10 ml) se añadió K_2CO_3 (780 mg, 5,66 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 70 °C durante 2 h. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=3/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 10d (240 mg, rendimiento: 77,1 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,553$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=166,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,70 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,59 (dt, $J=1,0$, 7,4 Hz, 1H), 6,18 (brs, 1H), 4,89 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,71 (d, $J=6,8$ Hz, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 10e:

A una solución de compuesto 10d (220 mg, 1,33 mmoles) en piridina (10 ml) se añadió compuesto 6e (439 mg, 1,47 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante CCF prep. ($CH_2Cl_2/MeOH=15/1(v/v)$) en gel de sílice, proporcionando el compuesto 10e (150 mg, rendimiento: 26,3 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,723$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=429,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 10f:

A una solución de compuesto 10e (190 mg, 0,44 mmoles) y K_2CO_3 (122 mg, 0,89 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió compuesto N',N',N'' -trimetiletano-1,2-diamina (54 mg, 0,53 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 25-33 °C durante 2 horas. A la reacción se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml x 3), se secaron y se concentraron al vacío proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante CCF prep. ($CH_2Cl_2/MeOH=15/1(v/v)$) en gel de sílice, proporcionando el compuesto 10f (140 mg, rendimiento: 62 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,714$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=511,3$ $[M-OH]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 10g:

A una solución de compuesto 10f (130 mg, 0,25 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió Pd/C (13 mg) bajo N_2 . La mezcla se sometió a agitación a 26-31 °C bajo H_2 (15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 10g (95 mg, rendimiento: 78 %) en forma de aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,669$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (5-95AB_1,5MIN_1500), EM (IEP) $m/z=481,3$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 10:

A una solución de compuesto 10h (85 mg, 0,18 mmoles) y DIEA (34 mg, 0,26 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de acrililoilo (16 mg, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; condición: 25-50 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el Ejemplo 10 (25,2 mg, rendimiento: 26,7 %) en forma de un sólido marrón.

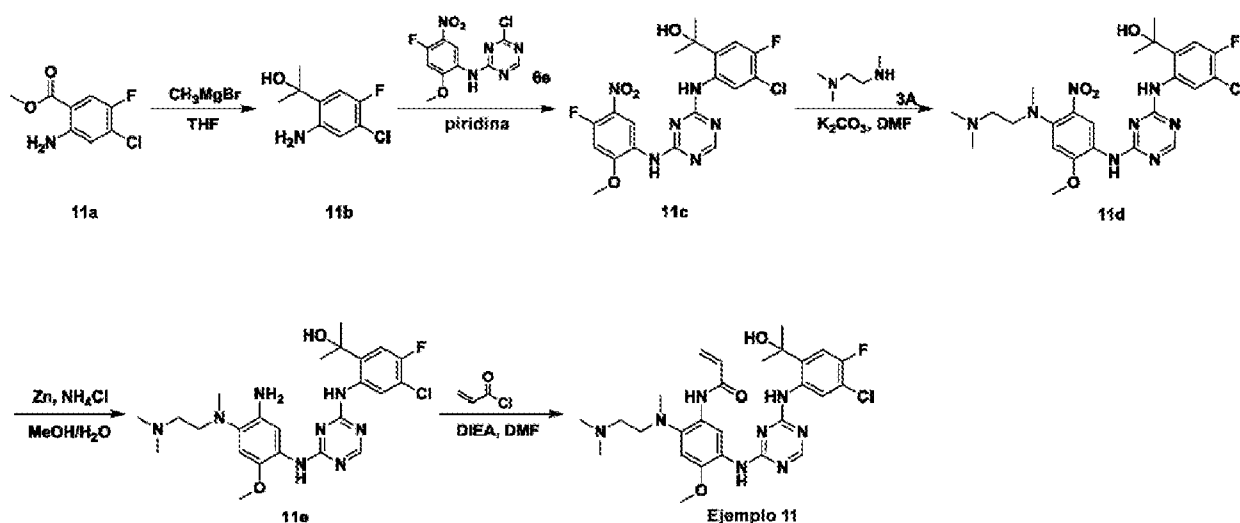
CL-EM: $R_t=3,452$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=535,3$ $[M+H]^+$.

5 HPLC: $R_t=2,91$ min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,08 (s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,38 (brd, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,47 - 6,33 (m, 1H), 6,27 - 6,17 (m, 1H), 5,75 (br d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,86 (br d, $J=6,8$ Hz, 2H), 4,70 (brd, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,85 (br t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,34 - 2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 11

15 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 11b:

20 A una solución de compuesto 11a (2,0 g, 9,83 mmoles) en THF (20 ml) se añadió gota a gota CH_3MgBr (16,4 ml, 49,2 mmoles, 3 M en éter) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 27-34 °C durante 2 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (20 ml x 3) y solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 11b (2,0 g, rendimiento: 95 %) en forma de aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,558$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=185,9$ $[M-OH]^+$.

30 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 1.64 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 11c:

35 Una mezcla de compuesto 11b (1,9 g, 9,3 mmoles) y compuesto 6e (2,8 g, 9,3 mmoles) en piridina (20 ml) se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 50 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 11c (2,6 g, rendimiento: 60 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

40 CL-EM: $R_t=0,821$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=467,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,73 (br s, 1H), 9,42 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,09 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,51 (br s, 1H), 1,71 (s, 6H).

45 Procedimiento para la preparación de compuesto 11d:

A una solución de compuesto 11d (740 mg, 1,59 mmoles) y K_2CO_3 (439 mg, 3,18 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió N,N' - N'' -trimetiletano-1,2-diamina (244 mg, 2,39 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 26-

31 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H₂O (100 ml) bajo un baño de hielo-agua; después se filtró y la torta de filtración se lavó con H₂O (15 ml ×3), y se secó bajo alto vacío, proporcionando el compuesto 11e (800 mg, rendimiento: 91,65 %) en forma de un sólido naranja.

5 CL-EM: R_t=0,717 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=549,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,39 (br s, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,08 (d, J=10,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,28 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,57 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,69 (s, 6H).

10 Procedimiento para la preparación de compuesto 11e:

A una solución de compuesto 11d (200 mg, 0,364 mmoles) en 8 ml de MeOH/H₂O=5/1 (v/v) se añadió Zn (119 mg, 1,82 mmoles) y NH₄Cl (97 mg, 1,82 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el residuo, que se disolvió con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con agua (20 ml ×3) y solución hipersalina (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 11e (180 mg, rendimiento: 95,3 %) en forma de aceite marrón.

CL-EM: R_t=0,679 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=519,1 [M+H]⁺.

20 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 11:

A una solución de compuesto 11e (180 mg, 0,35 mmoles) y DIEA (68 mg, 0,53 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (32 mg, 0,35 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0°C durante 1 h. La reacción se desactivó con H₂O (0,1 ml) y seguidamente se filtró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 μm; condición: 52-58 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min) y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 11 (52,9 mg, rendimiento: 26,4 %) en forma de un sólido amarillo.

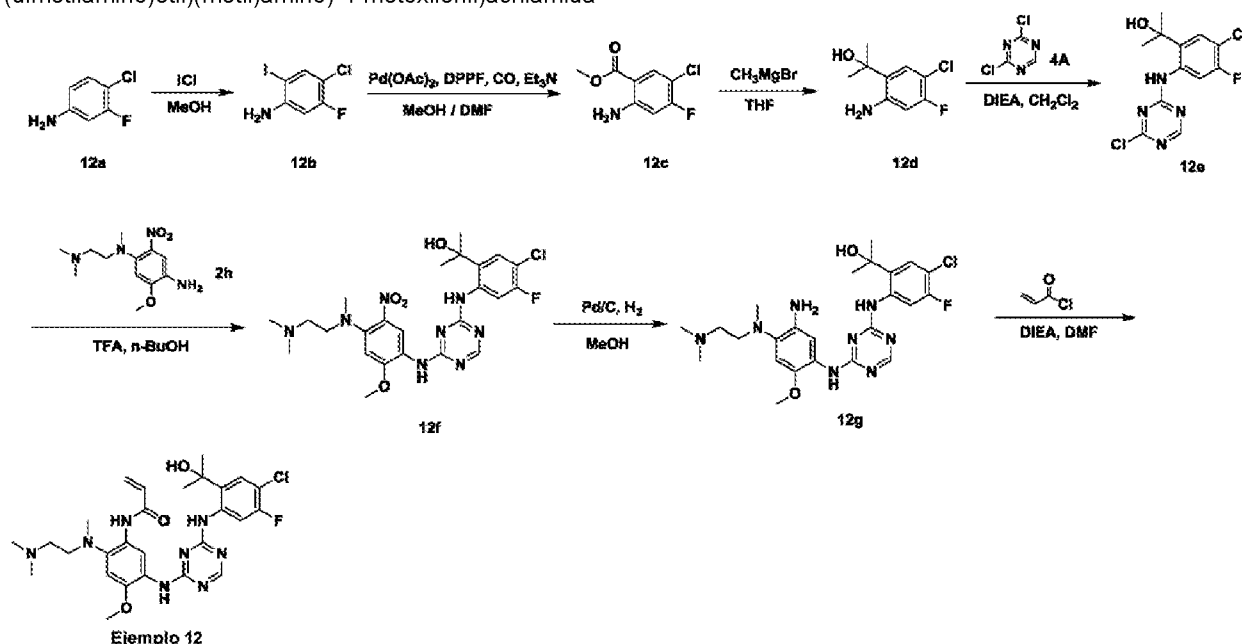
CL-EM: R_t=2,124 min en cromatografía 10-95AB_220 y 254 (Shield RP-18e 2,1-50mm), EM (IEP) m/z=573,3 [M+H]⁺.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,60 (br s, 1H), 10,44 (br s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 8,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,10 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,49 - 6,28 (m, 2H), 6,18 (br s, 1H), 5,91 - 5,65 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 8H), 1,77 (s, 6H).

Ejemplo 12

35

N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



40 Procedimiento para la preparación de compuesto 12b:

A una solución de compuesto 19h (2 g, 0,068 mmoles) en EtOH (200 ml) se añadió NaBH₄ (3,3 g, 0,102 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 27-25 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo

presión reducida and se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 100/1), proporcionando el compuesto 12b (2.5 g, rendimiento: 67 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,811$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=271,8$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=11,6$ Hz, 1H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 12c:

A una solución de compuesto 12b (450 mg, 1,66 mmoles) en MeOH (10 ml) y DMF (20 ml) se añadió Pd(OAc) $_2$ (38 mg, 0,17 mmoles), DPPF (94 mg, 0,17 mmoles) y Et $_3$ N (504 mg, 4,98 mmoles). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con CO 3 veces y después se sometió a agitación a 80 °C bajo CO (50 Psi) durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina (50 ml), se secó y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=50/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 12c (320 mg, rendimiento: 95 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,941$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=203,9$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 12d:

A una solución de compuesto 12c (320 mg, 1,57 mmoles) en THF (10 ml) se añadió CH $_3$ MgBr (2,62 ml, 7,85 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-31 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH $_4$ Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 12d (250 mg, rendimiento: 78 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: $R_t=0,826$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=185,9$ $[M+H-18]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 1,57 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 12e:

A una solución de compuesto 12d (200 mg, 0,98 mmoles) en CH $_2$ Cl $_2$ (10 ml) se añadió DIEA (253 mg, 1,96 mmoles) y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (162 mg, 1,08 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-32 °C durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida and se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10/1(v/v)), proporcionando el compuesto 12e (210 mg, 67% yield) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,971$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=316,9$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 12e:

A una solución de compuesto 3d (210 mg, 2,11 mmoles) y compuesto 2g (177 mg, 2,32 mmoles) en n-BuOH (10 ml) se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-33 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH $_2$ Cl $_2$ /MeOH=10/1), proporcionando el compuesto 8e (150 mg, rendimiento: 41%) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,821$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=549,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 12g:

A una solución de compuesto 9d (150 mg, 0,38 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (15 mg). La mezcla resultante se purgó y se desgasificó con H $_2$ 3 veces y después se sometió a agitación a 26-34°C (temperatura ambiente) bajo H $_2$ (balón de hidrógeno, 30 psi) durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 9e (110 mg, rendimiento: 78 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,771$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (Xtimate C18 2,1*30mm), EM (IEP) $m/z=519,1$ $[M+H]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 12:

A una solución de compuesto 9e (110 mg, 0,30 mmoles) y DIEA (41 mg, 0,45 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió el compuesto cloruro de acrililo (19 mg, 0,30 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: (columna: Waters XBridge 150*25 5 μ m; condición: 50-58 % de B (A: $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,05%; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Se secaron las fracciones que contenían el compuesto deseado mediante liofilización, proporcionando el compuesto 12 (13,5 mg, rendimiento: 11%) en forma de un sólido blanco.

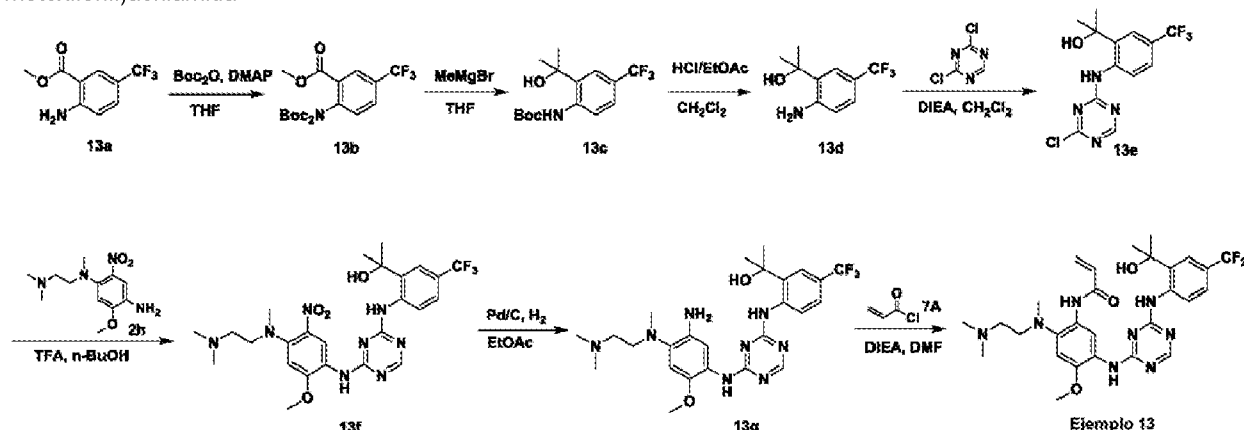
CL-EM: $R_t=2,167$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=573,0$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,38$ min en cromatografía 10-80AB_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,85 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (d, $J=11,8$ Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,29 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,43 - 6,32 (m, 2H), 6,10 (br s, 1H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 8H), 1,78 (s, 6H).

Ejemplo 13

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(2-(2-hidroxiopropán-2-il)piridín-3-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 13b:

A una solución de compuesto 13a (0,92 g, 4,2 mmoles) y Boc_2O (3,17 g, 14,7 mmoles) en THF (15 ml) se añadió DMAP (256 mg, 2,1 mmoles) a 26-32 °C. La reacción se sometió a agitación a 26-32 °C durante 4 h. La solución de reacción se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 % a 10 % de EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el compuesto producto deseado 13b (1,43 g, rendimiento: 81,2 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL-EM: $R_t=1,078$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=442,1$ $[M+23]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,95 (dd, $J=2,0, 8,4$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 1,36 (s, 18 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 13c:

A una solución de compuesto 13b (1,43 g, 3,41 mmoles) en THF (25 mL) se añadió gota a gota $MeMgBr$ (4,54 ml, 13,63 mmoles, 3 M en éter) en baño de hielo-agua. La mezcla se sometió a agitación durante 3 h a 26-32 °C. A la reacción se añadió NH_4Cl saturado (30 ml) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (3 % a 30 % de EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el compuesto producto deseado 13c (0,84 g, rendimiento: 77,8 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,889$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=246,0$ $[M+H]^+$.

5 RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4): δ 8,22 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 1,64 (s, 6H), 1,54 (s, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 13d:

10 A una solución de 13C (640 mg, 0,47 mmoles) CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió gota HCl/EtOAc (3 ml) baño de hielo-agua. La mezcla se sometió a agitación durante 6 h a 26-34 °C. La mezcla de reacción se basificó con solución saturada de $NaHCO_3$ a pH=8 y se extrajo con EtOAc (70 ml $\times$ 3). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna (3 % a 30 % de EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el compuesto producto deseado 13d (260 mg, rendimiento: 45,1 %) en forma de un aceite amarillo.

15 CL-EM: $R_t=0,726$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=202,0$ $[M-17]^+$.

20 RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 1,63 (s, 6 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 13e:

25 A una solución de compuesto 13d (260 mg, 1,18 mmoles) y DIEA (304 mg, 2,56 mmoles) se añadió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (267 mg, 1,78 mmoles) a 0 °C. Después, la reacción se sometió a agitación a 28-34 °C durante 4 h y la reacción se desactivó con solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto (320 mg), que se purificó mediante cromatografía flash de columna (3 % a 30 % de EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 13e (200 mg, rendimiento: 50,8 %) en forma de un sólido blanco.

30 CL-EM: $R_t=0,832$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=332,9$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 13f:

35 A una solución de compuesto 13e (200 mg, 0,61 mmoles) y compuesto 2g (183 mg, 0,68 mmoles) en n-BuOH (10 ml) se añadió gota a gota TFA (0,8 ml) en baño de hielo-agua. La mezcla se sometió a agitación durante 2 h a 28-34 °C. La solución de reacción directamente se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (eluyendo con 0 % a 15 % de MeOH en diclorometano), proporcionando el compuesto impuro (350 mg), que se purificó adicionalmente mediante CCF prep. (MeOH/ $CH_2Cl_2=10/1$), proporcionando el compuesto 13f (80 mg, rendimiento: 50,8 %) en forma de un sólido marrón.

45 CL-EM: $R_t=0,755$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=565,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,48-8,43 (m, 2 H), 7,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,52-7,48 (m, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,40 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,65 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 1,75 (s, 6 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 13g:

50 La mezcla de compuesto 13f (80 mg, 0,14 mmoles) and Pd/C (70 mg, 10 %) en EtOAc (30 ml) se sometió a agitación a H_2 (15 psi) durante 30 min. La reacción se filtró y la torta se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 13g (60 mg, rendimiento: 80,0 %) en forma de un sólido gris.

55 CL-EM: $R_t=0,712$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=535,2$ $[M+H]^+$.

60 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83-9,80 (m, 1 H), 8,39 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,27-8,25 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,68-7,49 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 3,95(s, 3 H), 2,88 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,37 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H), 2,35-2,34 (m, 2 H), 2,25 (s, 6 H), 2,21-2,20 (m, 1 H), 1,67 (s, 6 H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 13:

65 A la mezcla de compuesto 12g (60 mg, 0,112 mmoles) y DIEA (29 mg, 0,224 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota compuesto de cloruro de acrilóilo (16,5 mg en 1 ml de DMF) a lo largo de 30 min en baño de hielo-agua. Después, la reacción se sometió a agitación durante 30 min a 0-5 °C. La reacción se convirtió en una solución marrón.

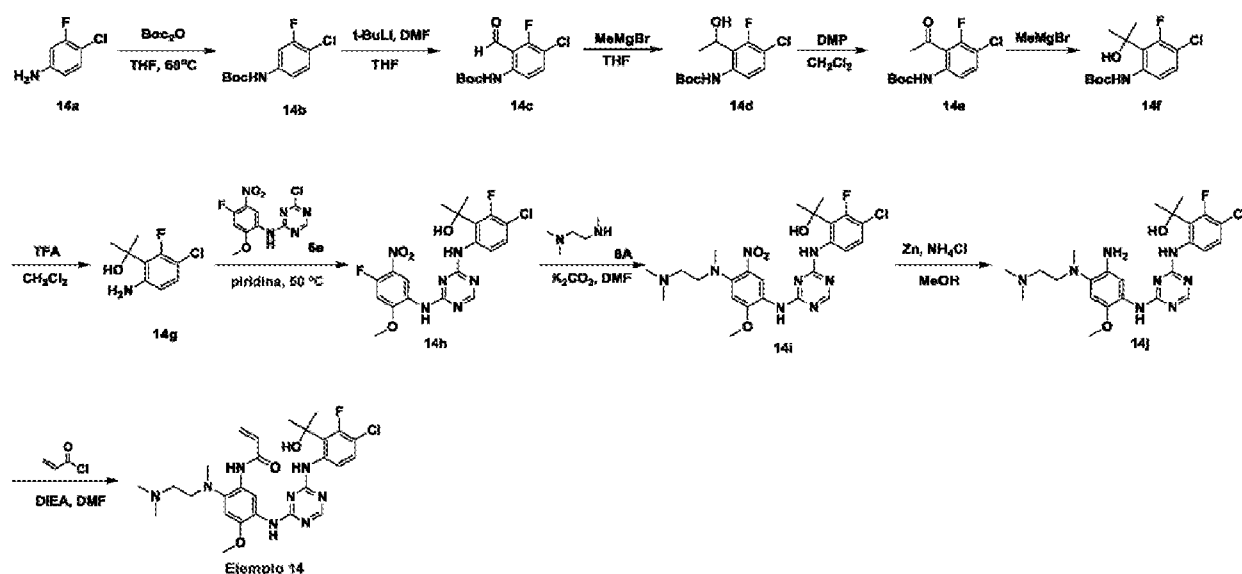
La reacción se desactivó con H₂O (45 mg) y seguidamente se purificó mediante CCF prep. directamente (CH₂Cl₂/MeOH=10/1), proporcionando el Ejemplo 13 (18,2 mg, rendimiento: 27,5 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: R_t=2,698 min en cromatografía 0-60AB_4,0 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=589,0 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,88 (br s, 1H), 10,37 (br s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 8,46 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,39 - 6,22 (m, 2H), 5,71 (br d, J=11,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,21 (m, 8H), 1,75 (s, 6H).

Ejemplo 14

N-(5-(4-(4-cloro-3-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 14b:

Una solución de compuesto 14a (5 g, 34,35 mmoles) y Boc₂O (15 g, 68,70 mmoles) en THF (80 ml) se sometió a agitación a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío directamente, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (2 % de EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 14b (8,2 g, rendimiento: 69 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,866 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18 2,5-2 mm).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,19 (t, J=6,8 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 1,45 (s, 9 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 14c:

A una solución de compuesto 14b (8 g, 32,56 mmoles) en THF (120 ml) se añadió t-BuLi (1,3 M) (50 ml, 65,12 mmoles) a -78 °C bajo N₂. Tras 1 h de agitación, se añadió DMF (3,6 g, 48,84 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a una temperatura de entre -78 °C y 33 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de NH₄Cl (300 ml) y después se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 14c (8,2 g, rendimiento: 92 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,929 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 2,5-2 mm).

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 10,49 (brs, 1 H), 10,28 (s, 1 H), 8,18 (dd, J= 0,8 Hz, 9,2 Hz, 1 H), 7,48(t, J= 8,8 Hz, 1 H), 1,46 (s, 9 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 14d:

A una solución de compuesto 14c (4 g, 14,62 mmoles) en THF (40 ml) se añadió MeMgBr (3,0 M) (19,5 ml, 58,48

mmoles) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de NH₄Cl (80 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 14d (4 g, rendimiento: 94 %) en forma de aceite amarillo que se utilizó en la etapa siguiente directamente sin purificación adicional.

CL-EM: R_t=0,871 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm).

Procedimiento para la preparación de compuesto 14e:

A una solución de compuesto 14d (4 g, 14,62 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió DMP (9,3 g, 21,93 mmoles) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 2 h. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ (40 ml) y solución saturada de Na₂SO₃ (30 ml) y la mezcla se sometió a agitación a 25-33 °C durante 30 min, se separó la capa orgánica y se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (1 % de EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 14e (2,5 g, rendimiento: 59 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,924 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=187,9 [M-101+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,20 (brs, 1 H), 8,19 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,47 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 2,67 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 1,52 (s, 9 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 14f:

A una solución de compuesto 14c (2,5 g, 14,62 mmoles) en THF (40 ml) se añadió MeMgBr (3,0 M) (19,5 ml, 58,48 mmoles) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de NH₄Cl (80 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0,5 % de EtOAc en éter de petróleo), recuperando el compuesto 14e (1,2 g), seguido de la elución con 2 % de EtOAc en éter de petróleo, proporcionando el producto del título 14f (1,5 g, rendimiento: 57 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=1,066 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=270,1 [M-55+Na]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (brs, 1 H), 7,94 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 1,75 (d, J=3,6 Hz, 6 H), 1,51 (s, 9 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 14g:

A una solución de compuesto 14d (1,5 g, 14,62 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió TFA (9,3 g, 21,93 mmoles) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 36-34 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 14g (700 mg, rendimiento: 94 %) en forma de aceite amarillo.

CL-EM: R_t=0,652 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=185,9 [M-OH]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (t, J= 8,0 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J= 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 1,65 (d, J= 3,6 Hz, 6 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 14h:

Una solución de compuesto 14g (200 mg, 0,98 mmoles) y compuesto 6e (294 mg, 0,98 mmoles) en piridina (1,5 ml) se sometió a agitación a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío directamente, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo=7:3 (v/v)), proporcionando el producto del título 14h (150 mg, rendimiento: 21 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,864 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=467,0 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 14i:

A una solución de compuesto 11d (150 mg, 1,59 mmoles) y K₂CO₃ (89 mg, 3,18 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió N^t, N^t, N²-trimetiletano-1,2-diamina (39 mg, 2,39 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 28-33 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se sometió a agitación durante 30 min. La mezcla

se filtró, y la torta de filtración se lavó con agua (10 ml × 3). La torta de filtración se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 14i (240 mg, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,738$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (B: XBridge Shield RP18 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=549,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 14j:

A una solución de compuesto 14i (200 mg, 0,35 mmoles) y NH_4Cl (95 mg, 1,75 mmoles) en MeOH (4 ml) y agua (0,5 ml) se añadió Zn (115 mg, 1,75 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml × 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 14j (180 mg, en bruto) en forma de un sólido negro.

CL-EM: $R_t=0,699$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=519,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 14:

A una mezcla de compuesto 2i (140 mg, 0,21 mmoles) y DIEA (90 mg, 0,42 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (32 mg, 0,23 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 26-27 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep.: [columna: Waters XBridge 150*25 5 µm; condición: 65-58 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 30 ml/min]. Se secaron las fracciones que contenían el compuesto deseado mediante liofilización, proporcionando el compuesto 14 (24,5 mg, rendimiento: 12%) en forma de un sólido blanco.

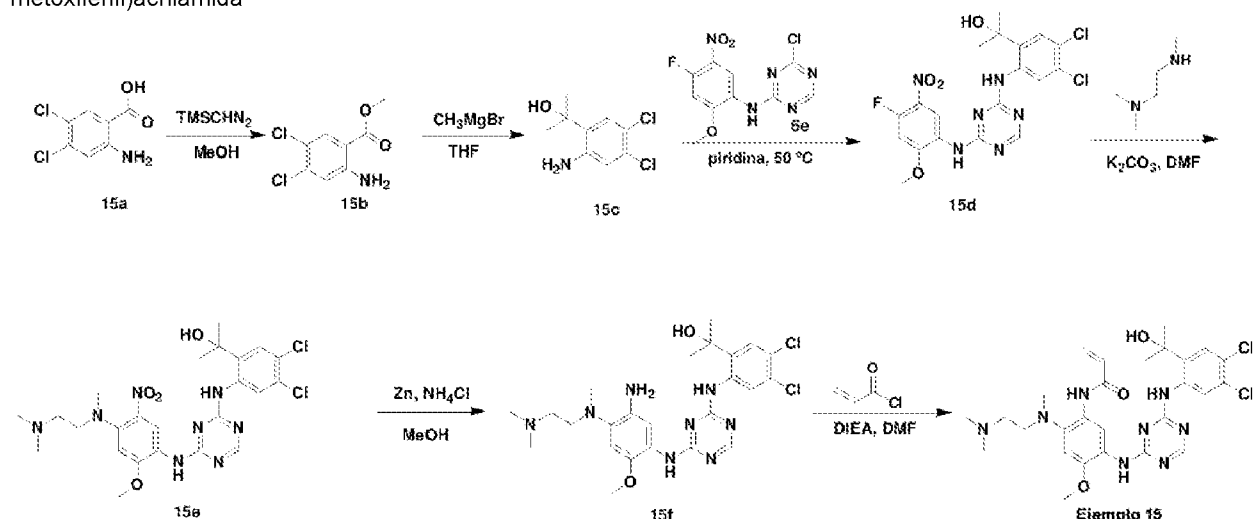
CL-EM: $R_t=2,204$ min en cromatografía 10-95AB_220 y 254 (B: XBridge Shield RP18 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=573,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,61 (brs, 1 H), 10,30 (brs, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,27 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,66 (brs, 1 H), 7,35-7,26 (m, 1 H), 6,75 (brs, 1 H), 6,40 (d, $J=16,0$ Hz, 1 H), 6,01 (brs, 1 H), 5,78 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,07-2,87 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,58-2,13 (m, 8 H), 1,87 (d, $J=3,6$ Hz, 6 H).

HPLC: $R_t=3,86$ min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm 5 µm).

Ejemplo 15

N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 15b:

A una solución de compuesto 15a (2,0 g, 9,7 mmoles) en EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml) se añadió TMSCHN₂N₂ (4,48 ml, 8,97 mmoles, 2 M en hexano). La mezcla se sometió a agitación a 26-33 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 15b (2,0 g, rendimiento: 94,1 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,988$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=187,8$ $[M-31]^+$.

5 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,71 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 15e:

10 A una solución de compuesto 6b (1,0 g, 16,6 mmoles) en THF (40 ml) se añadió gota a gota CH_3MgBr (22,2 ml, 66,5 mmoles, 3 M en éter) a 5°C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 26-34 °C durante 1,5 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3×40 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre lavó con solución hipersalina (, 0,482 mmoles) y sulfato se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 15c (950 mg, rendimiento: 95%) en forma de un sólido blanco.

15 CL-EM: $R_t=0,867$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=201,8$ $[M-OH]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 1,64 (s, 6H).

20 Procedimiento para la preparación de compuesto 15d:

25 A una solución de compuesto 10d (500 mg, 1,33 mmoles) en piridina (10 ml) se añadió compuesto 6e (749 mg, 1,47 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante CCF prep. en gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH = 15/1(v/v)$), proporcionando el compuesto 15d (300 mg, rendimiento: 29,2 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,991$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=483,1$ $[M+H]^+$.

30 Procedimiento para la preparación de compuesto 15e:

35 A una solución de compuesto 11d (300 mg, 1,59 mmoles) y K_2CO_3 (171 mg, 3,18 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió N',N',N'' -trimetiletano-1,2-diamina (76 mg, 2,39 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 28-33 °C durante 2 horas. A la solución se añadió agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml × 3), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto en bruto, que se purificó mediante CCF prep. en gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH = 15/1(v/v)$), proporcionando el compuesto 15e (250 mg, rendimiento: 71 %) en forma de un sólido marrón.

40 CL-EM: $R_t=0,745$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=565,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 13f:

45 A una solución de compuesto 3e (220 mg, 0,16 mmoles) en THF (1 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Zn (127 mg, 0,47 mmoles) y NH_4Cl (208 mg, 0,47 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 70 °C durante 1,5 h bajo N_2 (se convirtió en una mezcla de color marrón). La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3×40 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina (3 × 10 ml), se secó y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 15f (190 mg, rendimiento: 91,4 %).

50 CL-EM: $R_t=0,799$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=535,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 15:

55 A una solución de compuesto 10h (190 mg, 0,18 mmoles) y DIEA (69 mg, 0,26 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (32 mg, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; condición: 25-55 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Se secaron las fracciones que contenían el compuesto deseado mediante liofilización, proporcionando el compuesto 15 (37,8 mg, rendimiento: 12,2 %) en forma de un sólido blanco.

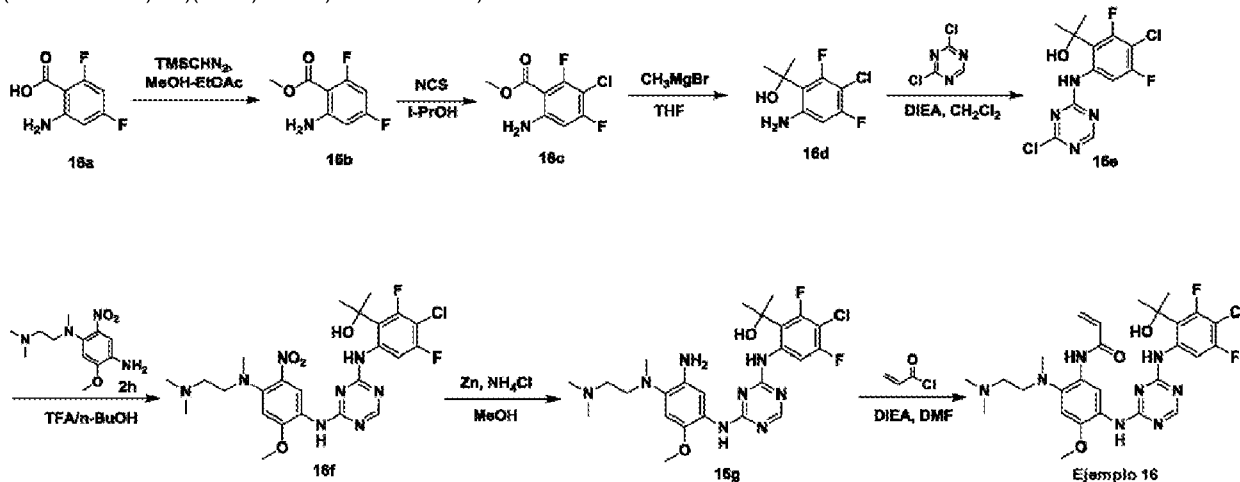
60 CL-EM: $R_t=5,084$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=589,3$ $[M+H]^+$.

65 HPLC: $R_t=4,32$ min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (br s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,29 (br d, $J=14,8$ Hz, 2H), 7,38 (br s, 1H), 7,03 (br s, 1H), 6,43 - 6,34 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,25 - 6,13 (m, 1H), 5,73 (br d, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,86 (br t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,37 - 2,30 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 16

N-(5-(4-(4-cloro-3,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 16b:

A una solución de compuesto 16a (5,0 g, 28.89 mmoles) en EtOAc (50 ml) y MeOH (50 ml) se añadió TMSCHN₂ (29 ml, 57,76 mmoles, 2 M en hexano) a 0-5 °C. La mezcla se sometió a agitación a 28-36 °C (temperatura ambiente) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 16b (4,8 g, rendimiento: 82,5 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,882$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=187,8$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl₃) δ 6,05 - 5,94 (m, 2H), 5,93 - 5,72 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 16e:

Una solución bajo agitación de compuesto 16b (2,70 g, 14,42 mmoles) en i-PrOH (50 mL) se enfrió a 0 °C y se le añadió NCS (2,02 g, 15,15 mmoles) en partes; la suspensión amarilla resultante se sometió a agitación a una temperatura de 0 °C a 30 °C durante 12 h, monitorizando simultáneamente mediante CL-EM (se tornó transparente gradualmente). La mezcla de reacción se concentró al vacío directamente, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (condición: 65-58 % de B (A: TFA al 0,05% en agua MeOH); caudal: 40 ml/min)), proporcionando el compuesto 16c (1000 mg, pureza: 87,20 %, y 500 mg de material de partida) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,905$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=189,9$ $[M-32]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,04 (br s, 2H), 6,61 (dd, $J=1,8, 11,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 16d:

A una solución de compuesto 6b (500 mg, 16,6 mmoles) en THF (40 ml) se añadió gota a gota CH₃MgBr (22,2 ml, 66,5 mmoles, 3 M en éter) a 5°C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 24-29 °C durante 1,5 h bajo N₂. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3×40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3×10 ml), y se concentraron al vacío directamente, proporcionando el compuesto 16d (450 mg, rendimiento: 74 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,900$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=203,9$ $[M-OH]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 16e:

A una solución de compuesto 3c (450 mg, 3,52 mmoles) y DIEA (394 mg, 5,95 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (335 mg, 3,87 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 24-33 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3x10 ml) y se concentraron al vacío directamente, proporcionando el compuesto 16e (500 mg, rendimiento: 30 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,927$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=334,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 16f:

A tres soluciones separadas de compuesto 16e (100 mg x3, 0,90 mmoles) y compuesto 2g (80 mg, 0,30 mmoles) en n-BuOH (2 ml) se añadió TFA (0,02 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 25-33 °C durante 3 horas (mezcla roja). La mezcla de reacción se concentró al vacío directamente, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (condición: 87-89 % de B (A: TFA al 0,05% en agua MeOH); caudal: 40 ml/min)), proporcionando el compuesto 16f (150 mg, pureza: 97,18 %, rendimiento: 30 %) en forma de un sólido rojo.

CL-EM: $R_t=0,792$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=567,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 16g:

A una solución de compuesto 16f (150 mg, 0,26 mmoles) en MeOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Zn (87 mg, 1,32 mmoles) y NH_4Cl (142 mg, 2,65 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 70 °C durante 1,5 h bajo N_2 (mezcla negra). La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3x10 ml), se secaron y se concentraron al vacío directamente, proporcionando el compuesto 16g (120 mg, rendimiento: 84,6 %) en forma de aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,802$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=537,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 16:

A una solución de compuesto 10h (120 mg, 0,18 mmoles) y DIEA (43 mg, 0,26 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de acrililo (20 mg, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; condición: 62-58 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el compuesto 16 (27,6 mg, rendimiento: 21%) en forma de un sólido blanco.

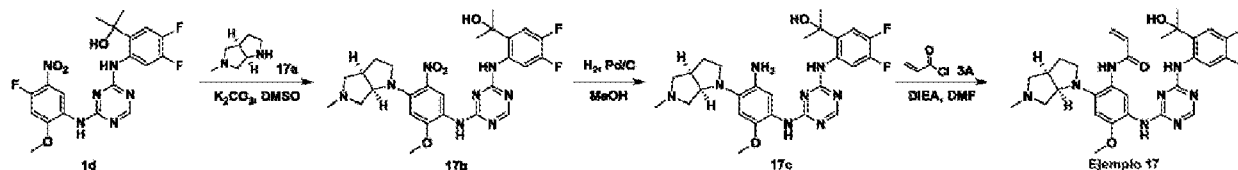
CL-EM: $R_t=2,310$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=591,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=4,78$ min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,23 (br s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 9,24 (brs, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,42 (br s, 1H), 6,18 (br d, $J=16,8$ Hz, 1H), 5,72 (br d, $J=10,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,90 (br s, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 3H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,24 (br s, 6H), 1,61 (br s, 6H).

Ejemplo 17

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil) acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 17b:

A una solución de compuesto 26a (200 mg, 0,30 mmoles) y K_2CO_3 (123 mg, 0,36 mmoles) en DMSO (8 ml) se añadió CD3I (67 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 85°C durante 1 h (cambio de color de amarillo pálido a naranja). La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H_2O (80 ml) en un baño de hielo-agua y el sólido precipitado se recogió mediante filtración; la torta de filtración se lavó con H_2O (15 ml×3), y seguidamente se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 17b (200 mg, rendimiento: 81 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=0,717$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=557,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,24 (br s, 2H), 8,03 (br s, 1H), 7,21 (dd, $J=8,4$, 12,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,61 (dt, $J=6,8$, 10,4 Hz, 1H), 3,18 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,07 (quin, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,39 (dd, $J=7,2$, 9,6 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (dd, $J=3,2$, 10,0 Hz, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,92 (dd, $J=6,4$, 12,4 Hz, 1H), 1,60 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 17c:

A una solución de 14d (200 mg, 50 mmoles) en MeOH (300 ml) se añadió Pd/C (20 mg). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 25-31 °C durante 3 h bajo un balón de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró, and el filtrado se concentró al vacío , proporcionando el compuesto 17c (168 mg, rendimiento: 88,6 %) en forma de un sólido grásaceo-verde.

CL-EM: $R_t=0,675$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=527,3$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,21 (br s, 2H), 7,47 (br s, 1H), 7,22 (dd, $J=9,0$, 12,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 2H), 2,62 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J=7,8$, 9,2 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,60 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 17:

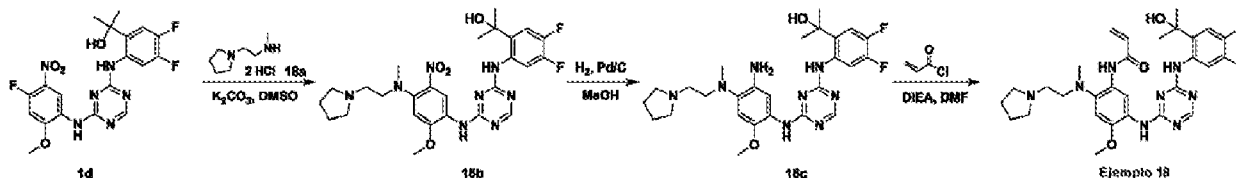
A una solución de 17c (155 mg, 0,07 mmoles) y DIEA (57 mg, 0,11 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de acrililo (27 mg, 0,07 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-0,1 °C durante 50 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 ml) y se extrajo con $ml \times 3$. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; condición: 30-60 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min) y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 17 (39,1 mg, rendimiento: 22,90%) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,990$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=581,3$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,65 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=8,0$, 12,8 Hz, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,10 (dd, $J=8,8$, 12,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,56 - 6,44 (m, 1H), 6,44 - 6,33 (m, 1H), 6,00 (br s, 1H), 5,76 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (dd, $J=4,4$, 7,8 Hz, 1H), 3,22 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 3H), 2,72 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 2,29 (s, 5H), 1,90 (dd, $J=4,4$, 10,4 Hz, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,76 (s, 6H).

Ejemplo 18

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(pirrolidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 18b:

A una solución de compuesto 1d (200 mg, 1,0 eq., 0,44 mmoles) y K_2CO_3 (243 mg, 4,0 eq., 1,76 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió compuesto 18a (133 mg, 1,5 eq., 0,66 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 4 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó un sólido amarillo. El sólido amarillo precipitado se recogió mediante filtración y seguidamente se disolvió con CH_2Cl_2 (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 18b (230 mg, rendimiento: 93 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,754$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=559,3$ $[M+H]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 18c:

A una solución de 14d (230 mg, 50 mmoles) en MeOH (300 ml) se añadió Pd/C (23 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 25-28 °C (temperatura ambiente) bajo un balón de hidrógeno (15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 18c (200 mg, rendimiento: 92 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,678$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2mm), EM (IEP) $m/z=529,1$ $[M+H]^+$.

15 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 18:

A una solución de compuesto 18c (200 mg, 1,0 eq, 0,38 mmoles) y DIEA (98 mg, 2,0 eq., 0,76 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (34 mg, 1,0 eq., 0,38 mmoles) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (por sus siglas en inglés, HPLC de fase inversa) [columna: columna de fase inversa; condición: 50-70 % de B (A: NH_3HCO_3 al 0,25 %; B: MeOH); caudal: 40 ml/min], se concentraron las fracciones bajo presión reducida y se liofilizaron, proporcionando el compuesto Ejemplo 18 (45,7 mg, rendimiento: 20 %) en forma de sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,716$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=583,2$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,24$ min en cromatografía 10-80AB_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50mm, 3 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) 6,10,65 (br s, 1H), 9,89 (br s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=8,0, 12,8$ Hz, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,10 (dd, $J=8,4, 12,0$ Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,38 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 5,77 (br d, $J=10,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (br s, 2H), 2,91 - 2,74 (m, 4H), 2,70 (s, 5H), 1,94 (br s, 4H), 1,76 (s, 6H).

A una solución de compuesto 1d (300 mg, 1,0 eq., 0,67 mmoles) y K_2CO_3 (926 mg, 10,0 eq., 6,70 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió sal de TFA de (R)-1-(azetidín-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (2,0 g, 6,70 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 4 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó un sólido amarillo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 19a (300 mg) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,734$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=567,2$ $[M+Na]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 19b:

A una solución de 19a (300 mg, 1,0 eq., 0,55 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (30 mg). La mezcla resultante se purgó y se desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 24-29 °C bajo H_2 (balón de hidrógeno, 15 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 19b (270 mg) en forma de sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,679$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=515,3$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 19:

A una solución de compuesto 19b (270 mg, 1,0 eq, 0,52 mmoles) y DIEA (134 mg, 2,0 eq., 1,04 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (47 mg, 1,0 eq., 0,52 mmoles) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150*25 5 μ m; condición: 20-50 % de B (A: NH_3H_2O al 0,05 %; B: CH_3CN); caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 19 (77,5 mg) en forma de sólido blanco.

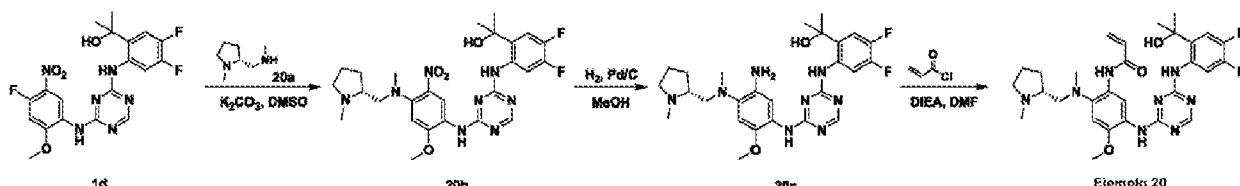
CL-EM: $R_t=1,658$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=568,8$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=2,89$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,49 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (dd, $J=7,9$, 12,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,44 (m, 1H), 7,09 (dd, $J=8,7$, 12,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,43 - 6,29 (m, 2H), 5,80 (br d, $J=10,3$ Hz, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (br s, 1H), 3,58 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,66 (dd, $J=5,9$, 12,9 Hz, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,74 (s, 6H).

Ejemplo 20

(R)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 20b:

A una solución de compuesto 1d (300 mg, 0,666 mmoles) y K_2CO_3 (184 mg, 1,332 mmoles) en DMSO (6 ml) se añadió compuesto 20a (160 mg, 0,793 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 85 °C durante 6 h, cambiando el color de amarillo pálido a naranja. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H_2O (80ml) en un baño de hielo-agua y el sólido precipitó; se recogió mediante filtración y la torta de filtración se lavó con H_2O (15 ml $\times$ 3) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto 20b (300 mg, rendimiento: 81 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=0,731$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254,1 cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=559,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,37 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,22 (dd, $J=8,8$, 12,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,54 (dd, $J=5,2$, 13,6 Hz, 1H), 3,23 - 3,00 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (q, $J=9,2$ Hz, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,57 - 1,47 (m, 1H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 20c:

A una solución de 20b (300 mg, 0,537 mmoles) en MeOH (15 ml) se añadió Pd/C (10 %, 30 mg). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 25-31 °C durante 3 h bajo un balón de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 20c (260 mg, rendimiento: 79,4 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,686$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254,1 cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=529,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 20:

A una solución de compuesto 20c (260 mg, 0,427 mmoles) y DIEA (83 mg, 0,64 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (39 mg, 0,427 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 0,5 h. La reacción se desactivó con H_2O (0,1 ml) y seguidamente se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; condición: 50-80 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min) y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 20 (44,4 mg, rendimiento: 17,9 %) en forma de un sólido blanco.

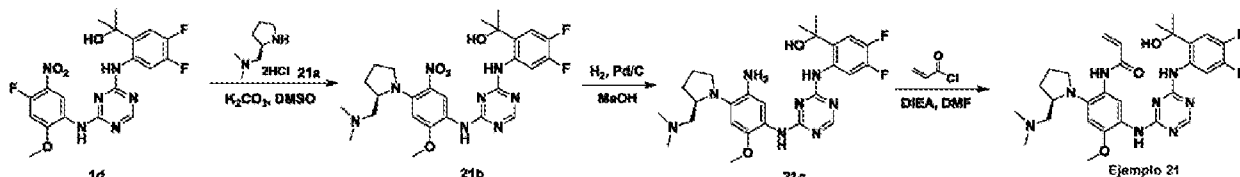
CL-EM: $R_t=2,208$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=583,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=4,39$ min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,58 (br s, 1H), 10,08 (br s, 1H), 10,01 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=8,0$, 13,2 Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,10 (dd, $J=8,8$, 12,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,39 (br s, 1H), 6,38 (br s, 1H), 6,04 (br s, 1H), 5,77 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,18 - 3,03 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,71 - 2,64 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 1,97 (qd, $J=8,8$, 12,4 Hz, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 8H), 1,43 - 1,35 (m, 1H).

Ejemplo 21

(R)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 21b:

Una solución de compuesto 1d (150 mg, 0,33 mmoles), compuesto 21a (101 mg, 0,50 mmoles) y K_2CO_3 (91 mg, 0,66 mmoles) en DMSO (3 ml) se sometió a agitación a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (15 ml), seguidamente se sometió a agitación durante 30 min, y se recogió el sólido precipitado y la torta de filtración se disolvió en CH_2Cl_2 (35 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 21b (220 mg, en bruto) en forma de un sólido amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (brs, 1 H), 8,88 (brs, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,01 (dd, $J=8,4$ Hz, 12,0 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,58-3,50 (m, 1 H), 2,61-2,56 (m, 2 H), 2,36-2,28 (m, 1 H), 2,26-2,19 (m, 7 H), 1,96-1,91 (m, 1 H), 1,83-1,65 (m, 3 H), 1,62 (s, 6 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 21c:

Una solución de compuesto 21b (200 mg en bruto, 0,33 mmoles) y Pd/C (20 mg) en MeOH (3 ml) se sometió a agitación bajo un balón de H_2 a 25-31 °C durante 1 h (mezcla oscura). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 21c (180 mg, en bruto) en forma de un sólido verde.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (brs, 1 H), 8,29-8,15 (m, 2 H), 7,80-7,50 (m, 2 H), 7,01 (dd, $J=9,2$ Hz, 12,4 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,36-3,31 (m, 2 H), 2,60-2,53 (m, 1 H), 2,25-2,15 (m, 2 H), 2,13 (s, 6 H), 1,87-1,82 (m, 2 H), 1,68-1,63 (m, 1 H), 1,61-1,56 (m, 7 H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 21:

A una solución de compuesto 21c (180 mg, en bruto, 0,33 mmoles) y DIEA (85 mg, 0,66 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (30 mg, 0,33 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla negra se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [Columna: Waters XBridge 150*25 5 μ m; condición: 40-70 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el Ejemplo 21 (40,6 mg, 21 % en 3 etapas) en forma de un sólido blanco.

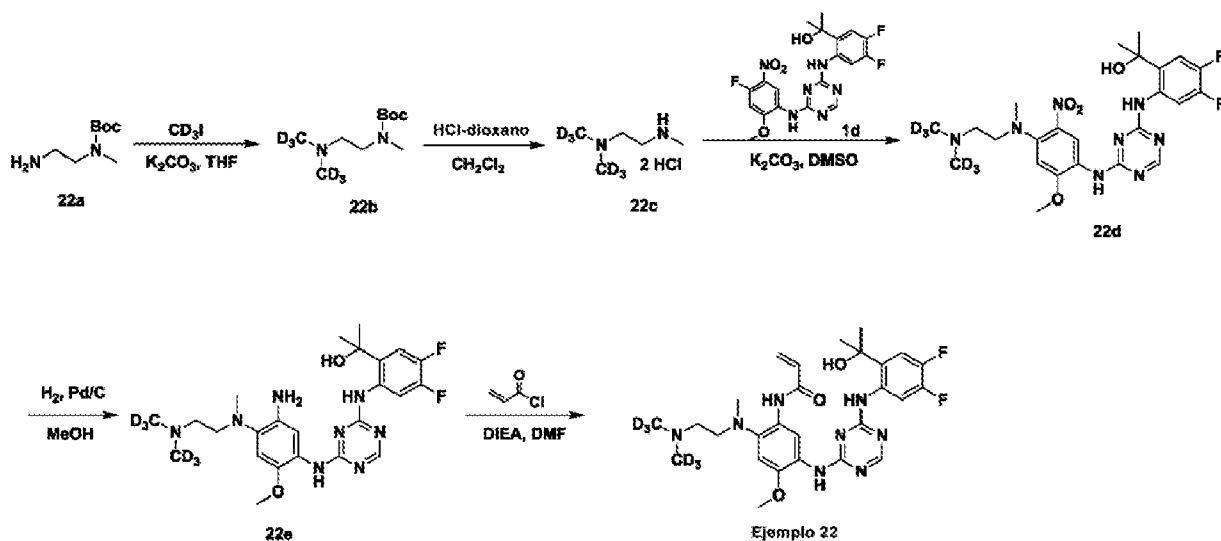
CL-EM: $R_t=1,856$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=583,0$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,65 (brs, 1 H), 10,06 (brs, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,32 (dd, $J=8,0$ Hz, 12,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,10 (dd, $J=8,8$ Hz, 12,4 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,41-6,30 (m, 2 H), 6,05 (brs, 1 H), 5,78 (dd, $J=3,2$ Hz, 8,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,33-3,28 (m, 2 H), 3,02-2,93 (m, 1 H), 2,29 (dd, $J=8,0$ Hz, 12,4 Hz, 1 H), 2,17-2,07 (m, 7 H), 2,01-1,84 (m, 3 H), 1,76 (s, 6 H), 1,72-1,64 (m, 1 H).

HPLC: $R_t=3,26$ min en cromatografía 10-80AB_1,2 ml (Ultimate C18 3*50 mm, 3 μ m).

Ejemplo 22

N-((2-((2-bis(metil- d_3)amino)etil)(metil)amino)-5-((4-((4,5-difluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 22b:

A una solución de compuesto 22a (500 mg, 2,87 mmoles) y K_2CO_3 (793 mg, 5,74 mmoles) en THF (20 ml) se añadió CD_3I (624 mg, 4,30 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 26-33 °C durante 1 h hasta precipitar un sólido blanco. A continuación, se añadió CD_3I (208 mg, 0,5 eq., 1,43 mmoles) a la mezcla y se sometió a agitación a 26-33 °C durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtró y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 22b (300 mg, rendimiento: 50 %) en forma de un sólido incoloro. CL-EM: $R_t=0,743$ min en cromatografía 0-60AB_2 min_E.M (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μ m), EM (IEP) $m/z=209,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,24 - 3,18 (m, 1H), 3,12 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,78 (br s, 3H), 2,62 (br t, $J=6,7$ Hz, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 22c:

A una solución de 22b (300 mg, 1,0 eq, 1,44 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió HCl-dioxano (5 ml, 4 M). La mezcla resultante se sometió a agitación a 22-27 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 22c (250 mg, rendimiento de 95 %) en forma de un aceite amarillo.

CL-EM: $R_t=0,098$ min en cromatografía 0-60AB_2 min_E.M (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μ m), EM (IEP) $m/z=109,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,36 - 3,22 (m, 1H), 3,16 (br s, 2H), 2,56 (br s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 22d:

A una solución de compuesto 22c (250 mg, 0,55 mmoles) y K_2CO_3 (304 mg, 2,20 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió compuesto 6d (250 mg, 1,38 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 22-27 °C durante 12 h, cambiando el color de marrón pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución hipersalina (2x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH=10/1$), proporcionando el compuesto 22d (90 mg, rendimiento: 30 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=2,414$ min en cromatografía 10-80AB_7 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=539,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 22e:

A una solución de 22d (90 mg, 1,0 eq., 0,17 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (9 mg). La mezcla resultante se purgó y se desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 23-28 °C bajo un balón de hidrógeno (15 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 22e (70 mg, rendimiento: 81 %) en forma de aceite incoloro. La estructura y pureza se confirmaron mediante CL-EM ($R_t=0,698$ min, 509,4 $[M+H]^+$).

CL-EM: $R_t=0,698$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2mm), EM (IEP) $m/z=509,4$ $[M+H]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 22:

A una solución de compuesto 22e (70 mg, 0,14 mmoles) y DIEA (36 mg, 0,28 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió una solución de compuesto de cloruro de acrilóilo (13 mg, 0,14 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150*25 5 μ m; condición: 38-68 % de B (A: NH_3H_2O al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el Ejemplo 22 (21,9 mg, rendimiento: 28 %) en forma de un sólido blanco.

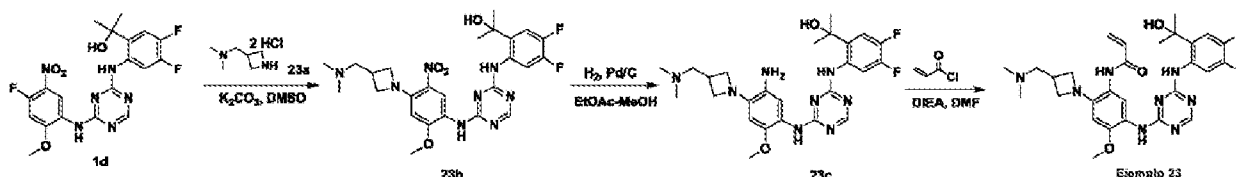
CL-EM: $R_t=1,790$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=563,0$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,06$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,68 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 9,97 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=8,0, 12,8$ Hz, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,11 (dd, $J=8,8, 12,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,44 - 6,30 (m, 2H), 6,11 (br s, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (br s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,29 (br s, 2H), 1,77 (s, 6H).

Ejemplo 23

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



30 Procedimiento para la preparación de compuesto 23b:

Una mezcla de compuesto 1d (150 mg, 0,318 mmoles), compuesto 23a (60 mg, 0,318 mmoles) y K_2CO_3 (175 mg, 1,27 mmoles) en DMSO (2 ml) se sometió a agitación a 90 °C durante 3 h (suspensión marrón). La reacción se desactivó con hielo-agua (8 ml), después se filtró y la torta se lavó con H_2O (5 ml), se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 23b (180 mg, rendimiento: 74,3 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,710$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=545,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,05 (brs, 1 H), 8,98 (brs, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 5,97 (s, 1 H), 4,17 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 3,93 (s, 3H), 3,67-3,63 (m, 2 H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,57 (d, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,43 (s, 6 H), 1,69 (s, 6 H).

45 Procedimiento para la preparación de compuesto 23c:

La mezcla de compuesto 23b (180 mg, 0,33 mmoles) y Pd/C (180 mg, 10 %) en EtOAc (20 ml) y MeOH (5 ml) bajo un balón de H_2 se sometió a agitación durante 3 h a 23-28 °C (se convirtió en una mezcla negra). La reacción se filtró y la torta se enjuagó con EtOAc (50 ml); el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 23c (140 mg, rendimiento: 82,3 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,660$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=515,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,63 (brs, 1 H), 8,23-8,17 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 3,94 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 3,41 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,85-2,77 (m, 1 H), 2,55-2,48 (m, 2 H), 2,17 (s, 6 H), 1,59 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 23:

A la mezcla de compuesto 23c (140 mg, 0,27 mmoles) y DIEA (105 mg, 0,81 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de acrilóilo (29,9 mg, 0,33 mmoles) en DMF (1 ml) en un baño de hielo-agua durante 1 h. Después, la reacción se sometió a agitación durante 30 min a 0-5 °C (solución marrón), y la reacción se desactivó con H₂O (0,1 ml) y la solución resultante se purificó directamente mediante HPLC prep. [Waters XBridge 150*25, 5 µm; condición: 37-57 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 23 (32,4 mg, rendimiento: 20,9 %) en forma de un sólido amarillo.

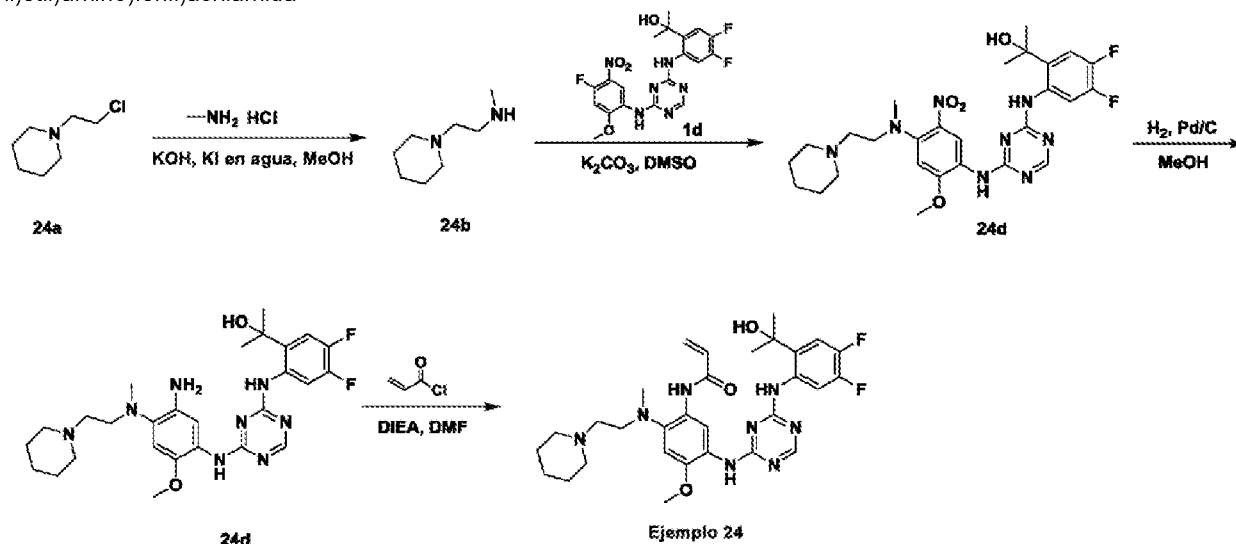
CL-EM: R_t=2,172 min en cromatografía 0-60AB_4,0 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=569,0 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35-8,27 (m, 2 H), 7,50 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 1H), 6,41-6,27 (m, 3H), 5,80 (d, J=10,0 Hz, 2 H), 3,99 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,50 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 2,94-2,87 (m, 1 H), 2,54 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 1,71 (s, 6H).

HPLC: R_t=2,24 min. HPLC-P Venusil XBP C18 3*50 mm, método 0-60AB_1,2 ml.MET

Ejemplo 24

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(piperidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 24b:

A una solución de compuesto 24a (1,0 g, 6,77 mmoles) y metanamina (1,4 g, 20,31 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió KOH (760 mg, 13,55 mmoles) en 5 ml de agua con una cantidad catalítica de KI (225 mg, 1,35 mmoles). La mezcla resultante se calentó de 50 °C a 80 °C durante 18 h. La reacción se trató con HCl (1 M) para justar el pH a 7, y después se extrajo con EtOAc (3*10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3*10 ml), se secaron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH=10/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 24b (120 mg, rendimiento: 12,5 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: R_t=1,688 min (TIC del detector de espectrometría de masas (MSD, por sus siglas en inglés)) en 10-80CD_4 min (XBridge Shield RP18, 2,1* 50 mm), EM (IEP) m/z=143,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,57 - 2,47 (m, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 8H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 5H), 1,42 (br d, J=5,2 Hz, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 24c:

A una solución de compuesto 1d (190 mg, 0,42 mmoles) y K₂CO₃ (116 mg, 0,84 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió compuesto 24b (60 mg, 0,42 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 28-33 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (condición: 65-75 % de B (A: TFA al 0,05% en agua; B: MeOH); caudal: 1, R_f=0,6), proporcionando el compuesto 24c (90 mg, rendimiento: 37,3 %) en forma de un sólido rojo.

CL-EM: $R_t=0,805$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=573,2$ $[M+H]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 24d:

A una solución de compuesto 24c (90 mg, 0,16 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió Pd/C (10 mg) bajo protección de N_2 . La mezcla negra se sometió a agitación a 26-33 °C bajo un balón de H_2 (15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 24d (70 mg, rendimiento: 82,1%) en forma de aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,764$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=543,1$ $[M-OH]^+$.

15 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 24:

A una solución de compuesto 24d (70 mg, 0,13 mmoles) y DIEA (25 mg, 0,19 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió una solución de cloruro de aciloilo (12 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla marrón resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150× 25, 5 μm ; condición: 40-70 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 24 (12,9 mg, rendimiento: 16,8 %) en forma de un sólido blanco.

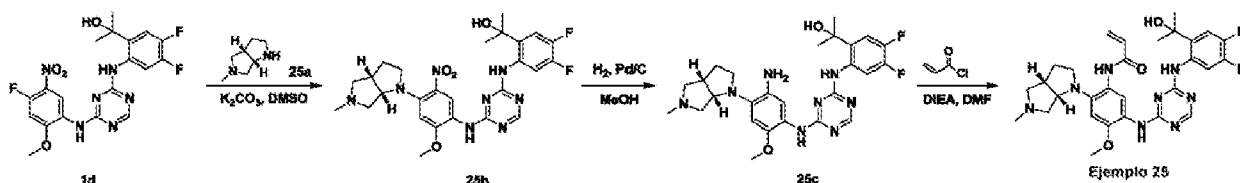
CL-EM: $R_t=5,224$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1×50 mm), EM (IEP) $m/z=597,3$ $[M+H]^+$.

HPLC, $R_t=4,81$ pureza: 96,87 % (220 nm); 10-80_CD_1,2 mL.MET (XBridge Shield RP 182,1 ×50 mm, 5 μm).

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,26 (br s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,96 (br s, 1H), 6,59 (dd, $J=10,4$, 16,8 Hz, 1H), 6,31 - 6,12 (m, 2H), 5,72 (br d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,98 (br t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,40 - 2,22 (m, 6H), 1,57 - 1,44 (m, 10H), 1,37 (br d, $J=4,0$ Hz, 2H), 1,24 (br s, 1H).

Ejemplo 25

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aS,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida



40 Procedimiento para la preparación de compuesto 25b:

A una solución de compuesto 1d (200 mg, 0,444 mmoles) y K_2CO_3 (123 mg, 0,888 mmoles) en DMSO (4 ml) se añadió compuesto 25a (196 mg, 1,554 mmoles). La mezcla de reacción amarillo pálido se sometió a agitación a 85 °C durante 3 h (cambio de marrón a naranja). La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H_2O (40 ml) bajo un baño de hielo-agua, precipitando un sólido. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con H_2O (15 ml × 3) y después se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 25b (230 mg, rendimiento: 89,8 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=0,709$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=557,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,04 (br s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,06 (dd, $J=8,4$, 12,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (dt, $J=6,4$, 10,4 Hz, 1H), 3,15 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,01 (quin, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,39 (br dd, $J=6,4$, 9,2 Hz, 1H), 2,23 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,86 (dd, $J=6,0$, 12,4 Hz, 1H), 1,65 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 25c:

A una solución de compuesto 25b (230 mg, 0,338 mmoles) en MeOH (15 ml) se añadió Pd/C (10 %, 25 mg). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 22-28 °C durante 3 h bajo un balón de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró,

y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 25c (180 mg, rendimiento: 82 %) en forma de aceite grisáceo-verde.

CL-EM: $R_t=0,667$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=527,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 25:

A una solución de 25c (170 mg, 0,33 mmoles) y DIEA (64 mg, 0,50 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (29 mg, 0,33 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 0,5 h. La reacción se desactivó con H_2O (0,1 ml) y seguidamente se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150× 25, 5 μ m; condición: 30-60 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min) y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 25 (48,0 mg, rendimiento: 25,1%) en forma de un sólido blanco.

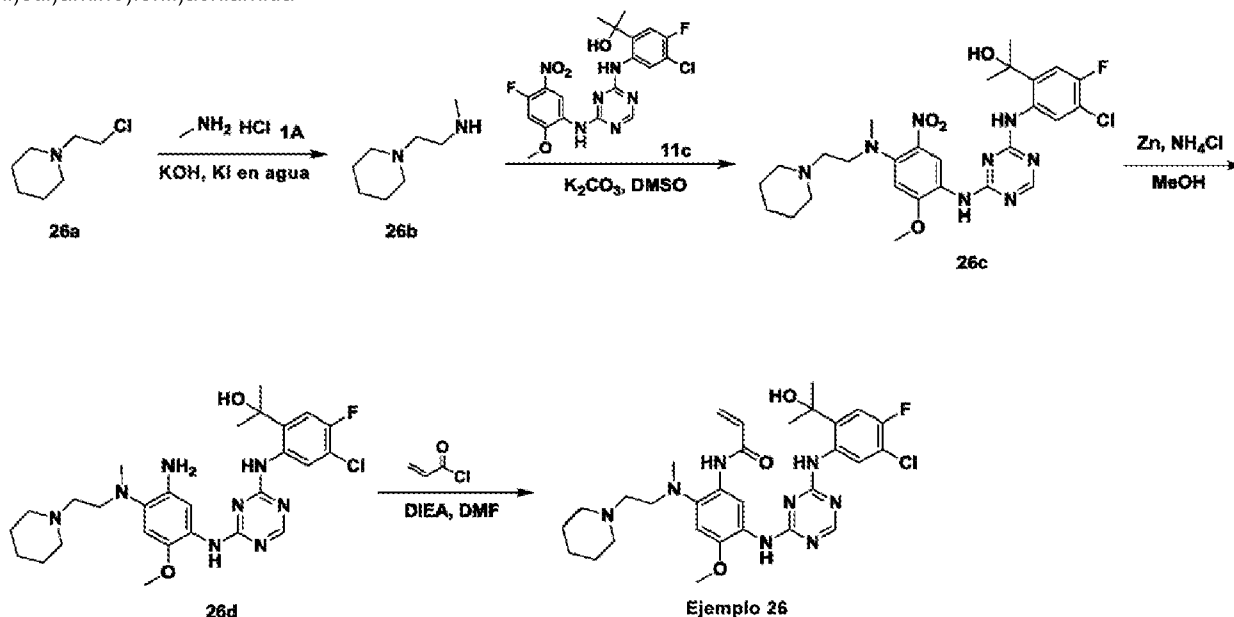
CL-EM: $R_t=1,982$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=581,3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,94$, pureza: 96,04 % (220 nm); cromatografía 10-80_CD_1,2 ml.MET (XBridge XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm 5 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,66 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (dd, $J=8,0$, 12,8 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,10 (dd, $J=8,8$, 12,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,53 - 6,34 (m, 2H), 5,99 (br s, 1H), 5,76 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 3,21 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 3H), 2,71 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 2,33 - 2,31 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 1,90 (dd, $J=4,0$, 10,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,76 (br s, 6H).

Ejemplo 26

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(piperidin-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 26b:

A una solución de compuesto 26a (1,0 g, 6,77 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió DIEA (1,8 g, 13,55 mmoles) e hidrocloreto de metanamina (10 ml, 20,31 mmoles, 2 M en THF). La mezcla resultante se sometió a agitación durante 18 h. La reacción se trató con HCl (1M) para ajustar el pH a 7, y después se extrajo con EtOAc (3×10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3×10 ml), se secaron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH=10/1$ (v/v)), proporcionando el compuesto 26b (120 mg, rendimiento: 12,5 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: $R_t=1,688$ min en 10-80CD_4 min (XBridge Shield RP18, 2,1× 50 mm), EM (IEP) $m/z=143,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,57 - 2,47 (m, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 8H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 5H), 1,42 (br d, $J=5,0$ Hz, 2H).

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 26c:

A una solución de compuesto 26b (197 mg, 0,42 mmoles) y K_2CO_3 (116 mg, 0,84 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió compuesto 11c (60 mg, 0,42 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 23-28 °C durante 2 horas. Se purificó mediante cromatografía flash de columna C-18 de fase inversa Biotage eluyendo con MeOH/ H_2O (MeOH en agua de 55 % a 60 %), proporcionando el compuesto 26c (150 mg, rendimiento: 60,4 %) en forma de un sólido rojo.

CL-EM: $R_t=0,826$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=589,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Procedimiento para la preparación de compuesto 26d:

A una solución de compuesto 26c (150 mg, 0,26 mmoles) en MeOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Zn (87 mg, 1,32 mmoles) y NH_4Cl (142 mg, 2,65 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 70 °C durante 1,5 h bajo N_2 (mezcla negra). La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3×10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3×10 ml), se secaron y se concentraron al vacío directamente, proporcionando el compuesto 26d (120 mg, rendimiento: 84,4 %) en forma de aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,783$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=559,1$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

25 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 26:

A una solución de compuesto 26d (120 mg, 0,21 mmoles) y DIEA (42 mg, 0,32 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió una solución de cloruro de acrililo (19 mg, 0,21 mmoles) en DMF (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante marrón se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante cromatografía flash de columna C-18 de fase inversa Biotage [condición: 75-80 % de B (A: NH_4HCO_3 acuoso al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 40 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 26 (47,2 mg, rendimiento: 35,9 %) en forma de un sólido blanco.

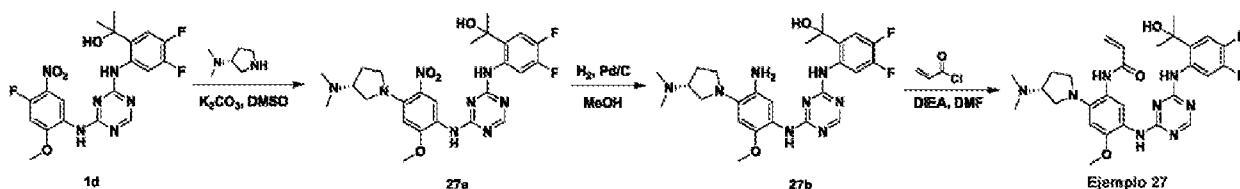
CL-EM: $R_t=5,365$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=613,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=4,83$, pureza: 97,09 % (220 nm), 10-80_CD_1,2 mL.MET (XBridge Shield RP 182,1 $\times$ 50 mm, 5 μm).

40 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,19 (br d, $J=17,1$ Hz, 1H), 5,72 (br d, $J=10,3$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,98 (br s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,34 (br s, 6H), 1,57 - 1,31 (m, 13H).

45 Ejemplo 27

(*R*)-*N*-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



50 Procedimiento para la preparación de compuesto 27a:

A una solución de compuesto 1d (180 mg, 0,40 mmoles), K_2CO_3 (110,6 mg, 0,80 mmoles) en DMSO (4 ml) se añadió (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina (54,8 mg, 0,48 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 24-27 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se agrupó con la del baño 1359-035 y se vertió en agua (50 ml) cuidadosamente bajo agitación; precipitó un sólido amarillo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 27a (210 mg, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,705$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=545,1$ $[M+H]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 27b:

A una solución de compuesto 27a (210 mg, 0,39 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (35 mg). La mezcla resultante se purgó y se desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 23-29 °C bajo un balón de H_2 (15 psi) durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 27e (170 mg, rendimiento: 84,7 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,667$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=515,2$ $[M+H]^+$.

15 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 27:

A una solución de compuesto 27b (100 mg, 0,19 mmoles) y DIEA (50 mg, 0,38 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (17 mg, 0,19 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0°C en un baño de hielo-agua durante 20 min. La mezcla de reacción se desactivó con tres gotas de agua y se purificó mediante CCF prep. ($CH_2Cl_2/MeOH=7/1$ (v/v)), proporcionando el producto impuro (100 mg) en forma de un sólido blanco, que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25, 5 μm : 30-60 % de B (A: agua (hidróxido amónico al 0,05 % v/v), B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el Ejemplo 27 (15 mg, rendimiento: 13,9 %) en forma de un sólido blanco.

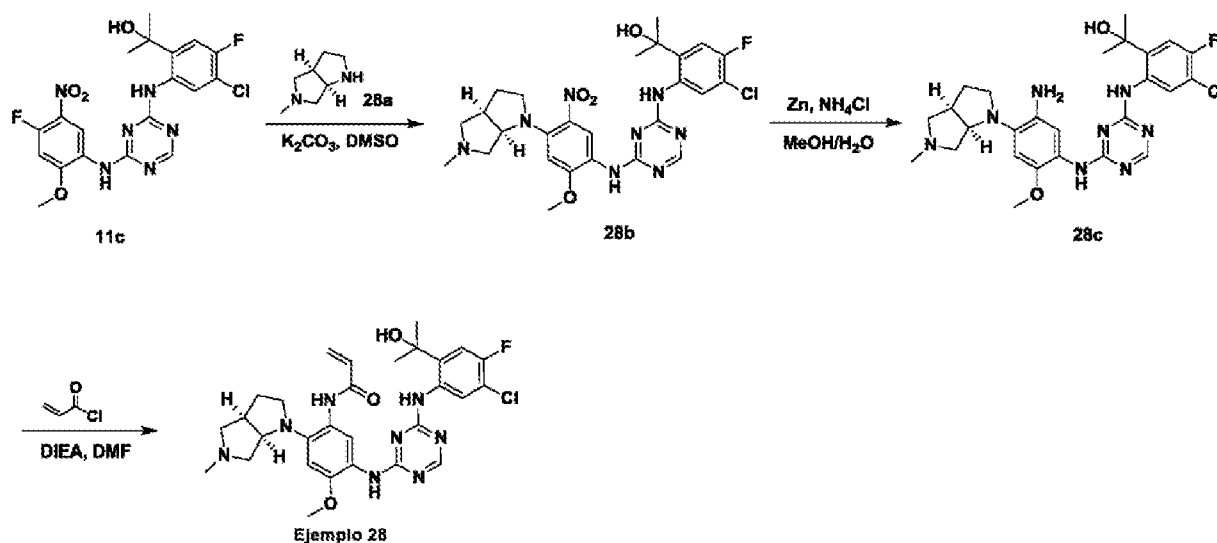
25 CL-EM: $R_t=1,651$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=568,9$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,17$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μm).

30 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,59 (br s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (dd, $J=8,0, 13,2$ Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,10 (dd, $J=8,4, 12,2$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,40-6,36 (m, 2H), 5,84-5,78 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,15-3,07 (m, 4H), 2,90 (br t, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,19 (dt, $J=7,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 2,40 (s, 6H).

35 Ejemplo 28

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 28b:

A una solución de compuesto 11c (300 mg, 0,64 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió carbonato potásico (450 mg, 3,25 mmoles) y compuesto 28a (120 mg, 0,95 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 85 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (30 ml), precipitando un sólido. El sólido se separó mediante filtración con succión y se secó al vacío, proporcionando el compuesto 28b (320 mg, rendimiento: 87 %) en forma de sólido naranja.

CL-EM: $R_t=1,868$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μ m), EM (IEP) $m/z=573,2$ $[M+H]^+$.

5 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,62 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 28c:

10 A una solución de compuesto 28b (200 mg, 0,35 mmoles) en metanol/agua (5 ml/1 ml) se añadió NH_4Cl (112 mg, 2,09 mmoles) y Zn (114 mg, 1,75 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 90 °C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (15 ml x 4). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando una goma marrón, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (0 % a 10 % de metanol en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto 28c (110 mg, rendimiento: 57,8 %) en forma de sólido verde.

CL-EM: $R_t=0,716$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=543,0$ $[M+H]^+$.

20 RMN ^1H : (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,15 (s, 1H), 8,82 (br, s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,80 (br, s, 3H), 6,29 (s, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,52 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 28:

25 A una solución de compuesto 28c (90 mg, 0,17 mmoles) en DMF (3 mL) se añadió DIEA (43 mg, 0,33 mmoles), seguido de cloruro de acrililo (15 mg, 0,17 mmoles) tres veces a 0 °C. La mezcla se desactivó con agua y se agrupó con el lote anterior para la purificación adicional mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150x 25, 5 μ m; Condición: 46 %-66 % de B (A=agua/ NH_4HCO_3 10 mM, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el Ejemplo 28 (29,4 mg, rendimiento: 23,8 %) en forma de sólido blanco.

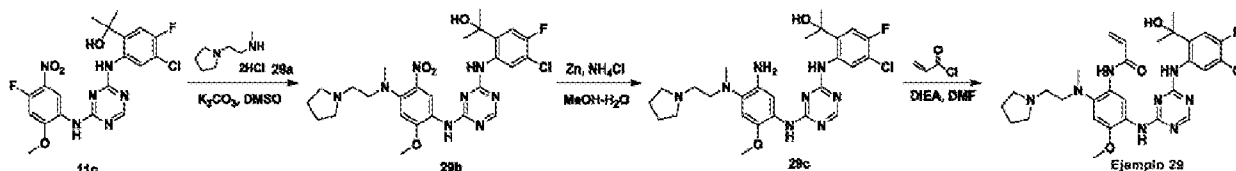
30 CL-EM: $R_t=1,870$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=597,1$ $[M+H]^+$.

35 HPLC: $R_t=3,84$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

40 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,53 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,42 (br, s, 1H), 6,35-6,26 (m, 1H), 5,98 (br, s, 1H), 5,69 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,31-2,08 (m, 5H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,69 (s, 6H).

Ejemplo 29

45 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 29b:

50 A una solución de compuesto 11c (200 mg, 0,43 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,86 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió compuesto 29a (105 mg, 0,52 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 4 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml), precipitando un sólido amarillo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió con CH_2Cl_2 (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 29b (230 mg, rendimiento: 93 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,814$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=575,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 29c:

A una solución de compuesto 29b (230 mg, 0,40 mmoles) en MeOH (10 ml) y H₂O (2 ml) se añadió Zn (130 mg, 2,00 mmoles) y NH₄Cl (214 mg, 4,00 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo, que se repartió entre EtOAc (2×10 ml) y agua (10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 29c (180 mg, rendimiento: 82 %) en forma de sólido blanco.

CL-EM: R_t=0,766 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=545,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 29:

A una solución de compuesto 29c (180 mg, 0,33 mmoles) y DIEA (85 mg, 0,66 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió una solución de cloruro de acrililo (30 mg, 0,33 mmoles) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (HPLC de fase inversa) [columna: columna de fase inversa; condición: 42-72 % de B (A: NH₃HCO₃ al 0,25 %; B: MeOH); caudal: 40 ml/min]. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida y se liofilizaron, proporcionando el Ejemplo 29 (47,4 mg, rendimiento: 20 %) en forma de sólido blanco.

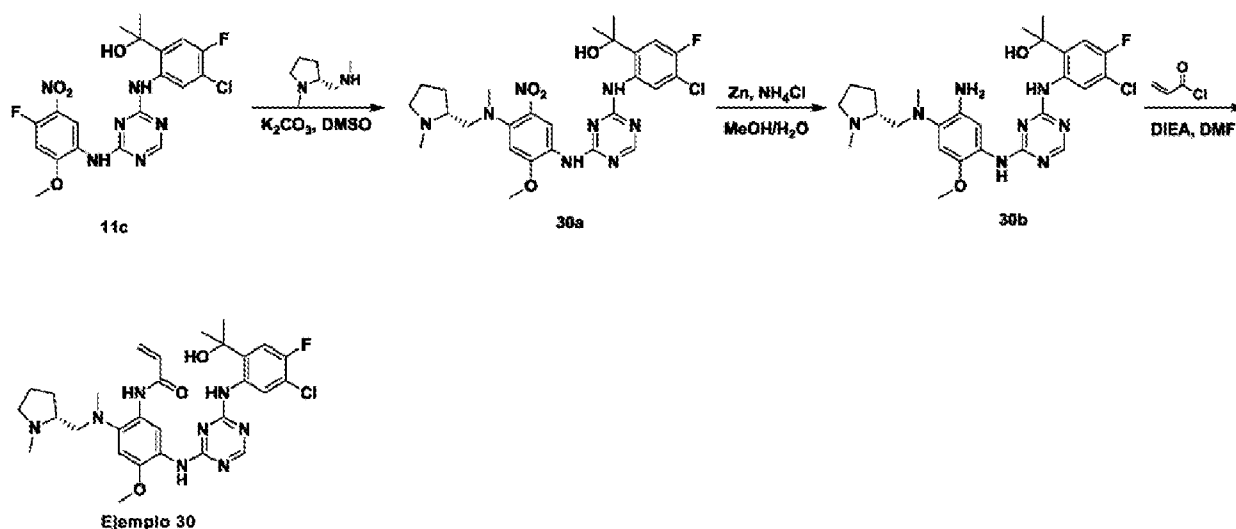
CL-EM: R_t=1,912 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=599,0 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=3,41 min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μm).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,61 (br s, 1H), 10,06 (br s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 8,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,10 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (br d, J=4,8 Hz, 2H), 6,13 (br s, 1H), 5,80 - 5,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,95 (br s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,55 (br s, 4H), 2,42 (br s, 2H), 1,83 (br s, 4H), 1,78 (s, 6H).

Ejemplo 30

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propilfenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)fenil) acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 30a:

A una solución de compuesto 11c (180 mg, 0,386 mmoles) y K₂CO₃ (107 mg, 0,772 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió (R)-N-metil-1-(1-metilpirrolidin-2-il)metanamina (93 mg, 0,463 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 85 °C durante 1 h (cambio de color de amarillo a naranja profundo). La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H₂O (40 ml) en un baño de hielo-agua y precipitó un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con H₂O (15 ml × 3); después, se secó al vacío, proporcionando el compuesto 30a (227 mg, rendimiento: 82 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: R_t=0,743 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=575,1 [M+H]⁺.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,96 (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,29 (br s, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,02 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,07 (dd, $J=7,6, 13,2$ Hz, 1H), 3,01 - 2,95 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,54 - 1,46 (m, 1H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 30b:

A una solución de compuesto 30a (227 mg, 0,316 mmoles) en $\text{MeOH:H}_2\text{O}=5/1$ (5 ml) se añadió Zn (124 mg, 6,0 eq., 1,896 mmoles) y NH_4Cl (101 mg, 1,896 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 1 h (cambio de color de naranja a marrón). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con agua (15 ml $\times$ 3), y después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 30b (170 mg, rendimiento: 98 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,700$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=545,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 30:

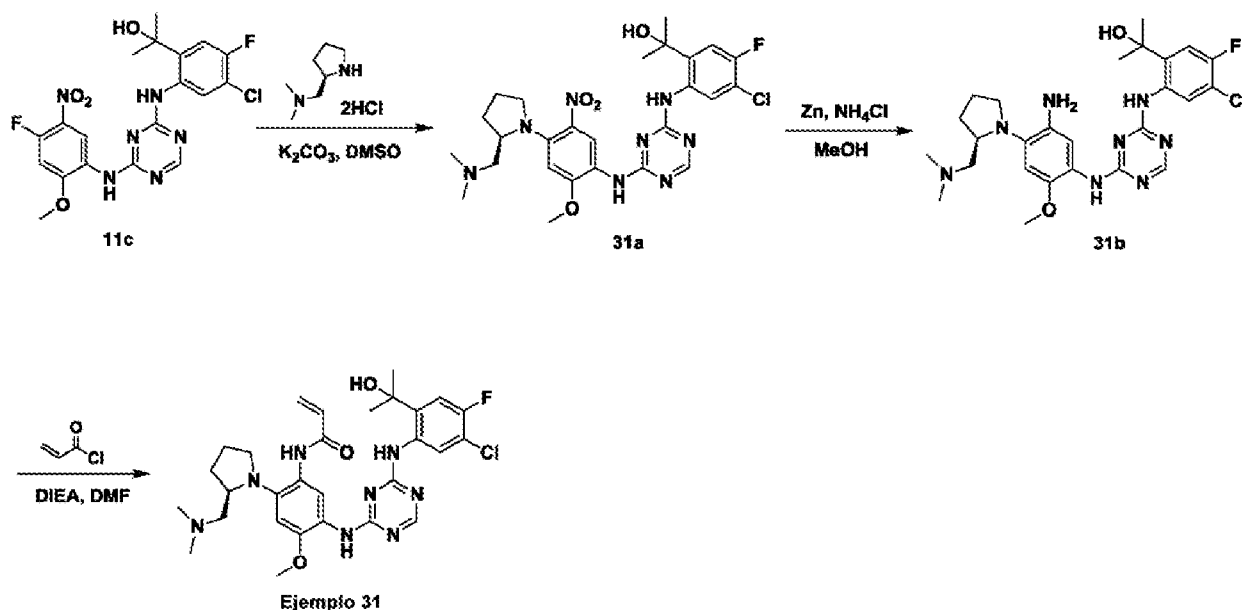
A una solución de compuesto 30b (170 mg, 0,312 mmoles) y DIEA (60 mg, 0,468 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (28 mg, 0,312 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a $5-10^\circ\text{C}$ durante 10 min. La reacción se desactivó con H_2O (0,1 ml) y seguidamente se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150 $\times$ 25, 5 μm ; condición: 50-80 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min) y seguidamente se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 30 (78,1 mg, rendimiento: 41,8 %).

CL-EM: CL-EM $R_t=1,983$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-D Xtimate C18 2,1 $\times$ 30 mm), EM (IEP) $m/z=599,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,52 (br s, 1H), 10,09 (br s, 1H), 10,02 (br s, 1H), 8,46 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,09 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,39 (br s, 1H), 6,38 (br s, 1H), 6,11 (br s, 1H), 5,77 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 - 3,02 (m, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 1H), 1,77 (br s, 6H), 1,73 - 1,69 (m, 2H), 1,45 - 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 31

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 31a:

Una solución de compuesto 11c (180 mg, 0,38 mmoles), dihidrocloruro de (R)-N,N-dimetil-1-(pirrolidín-2-il)-metanamina (74 mg, 0,58 mmoles) y K_2CO_3 (106,6 mg, 0,77 mmoles) en DMSO (2 ml) se sometió a agitación a 85°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a H_2O (10 ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación, el sólido

precipitado se recogió mediante filtración y seguidamente se disolvió con DCM (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando el producto 31a (310 mg, rendimiento: 88 %) en forma de aceite naranja.

CL-EM: R_t=0,758 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=575,4 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 8,34 (br s, 2H), 7,33 (br s, 1H), 7,05 (d, J=10,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,58 (dt, J=6,0, 10,4 Hz, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 9H), 1,73 - 1,62 (m, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 31b:

A una solución de compuesto 31a (300 mg, 0,52 mmoles) en MeOH/H₂O=5/1 (9 ml) se añadió Zn (170,55 mg, 2,61 mmoles) y NH₄Cl (139,5 mg, 2,61 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se disolvió con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con agua (30 ml × 2) y solución hipersalina (30 ml), y después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando el producto 31b (160 mg, rendimiento: 56 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,693 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=545,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (br s, 1H), 8,35 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,71 - 7,48 (m, 1H), 7,07 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 2H), 3,81 (br s, 3H), 3,52 - 3,33 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,29 - 2,15 (m, 8H), 1,68 (br d, J=4,4 Hz, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 31:

A una solución de compuesto 31b (90 mg, 0,165 mmoles) y DIEA (31,9 mg, 0,53 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (14,9 mg, 0,165 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h. La reacción se desactivó con H₂O (0,1 ml) y seguidamente se filtró y el filtrado se agrupó y purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (columna: Gemini 150*25 5µm; fase móvil A: agua, hidróxido amónico al 0,05 % v/v; fase móvil B: DMF; caudal: 25 ml/min; Tiempo de gradiente: 10 min; Descripción del perfil: 35 %-65 %), proporcionando el Ejemplo 31 (20,1 mg, rendimiento: 11,4 %) en forma de un sólido amarillo.

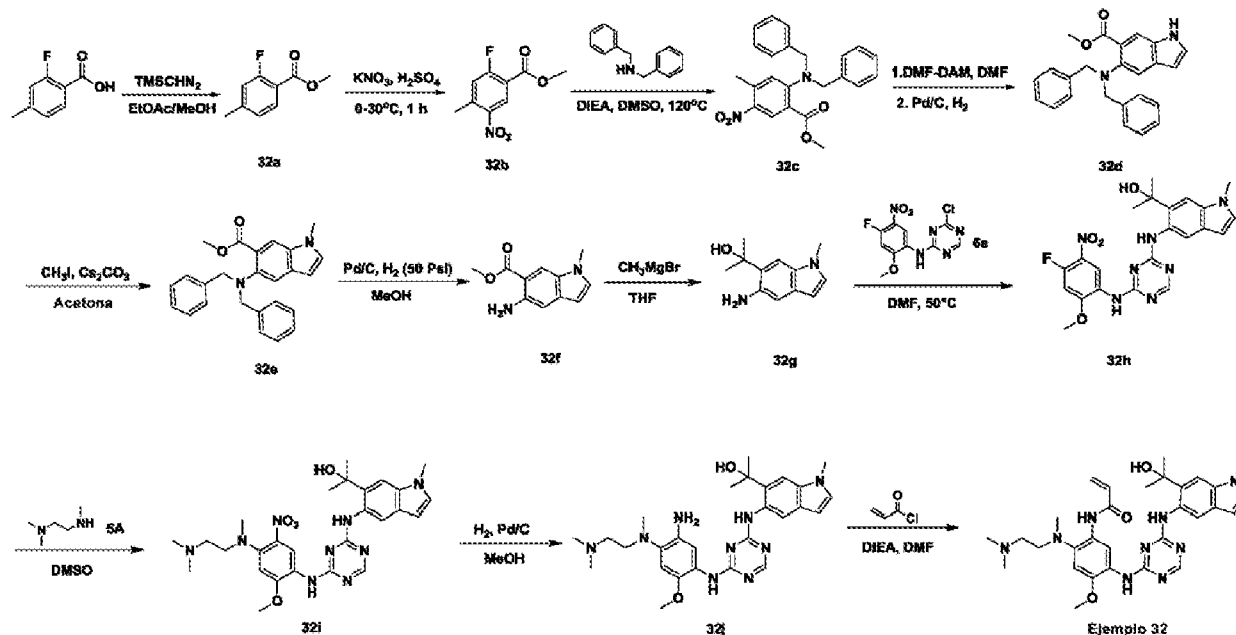
CL-EM: R_t=1,826 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (ACSSH-LCMS-AS A: Xtimate C18, 2.1*30 mm, 3 µm; B: XBridge Shield RP18 2,1*50 mm), EM (IEP) m/z=599,3 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=3,98, cromatografía 10-80_CD_1,2 ml.met XBridge Shield RP 18, 2,1*50 mm, 5 µm.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (br s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 8,56 - 8,32 (m, 2H), 7,67 (br s, 1H), 7,09 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (br s, 2H), 6,08 (br s, 1H), 5,86 - 5,72 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31 (br s, 2H), 3,08 - 2,86 (m, 1H), 2,39 (br s, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 6H), 2,09 - 1,91 (m, 3H), 1,76 (s, 8H).

Ejemplo 32

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(6-(2-hidroxiopropán-2-il)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 32a:

A una solución de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (10,0 g, 64,87 mmoles) en EtOAc (100 ml) y MeOH (100 ml) se añadió TMSCHN₂ (64,87 ml, 129,75 mmoles, 2 M en hexano). La mezcla se sometió a agitación a 28-36 °C (temperatura ambiente) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 32a (9 g, rendimiento: 82,5 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: R_t=0,780 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=169,0 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 32b:

A una solución de compuesto 32a (9,0 g, 53,52 mmoles) en H₂SO₄ (100 ml), seguidamente se añadió KNO₃ (10,8 g, 107,04 mmoles) en varias partes a 0-5 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 28-36 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1), proporcionando el compuesto 32b (10 g, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,781 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z NA.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 32e:

A una solución de compuesto 32b (6,0 g, 28,15 mmoles) en DMSO (100 ml) se añadió el compuesto dibencilamina (8,3 g, 42,22 mmoles) y DIEA (7,3 g, 56,29 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 120 °C (temperatura ambiente) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 32c (4,8 g, rendimiento: 44 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,947 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=391,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 10H), 6,96 (s, 1H), 4,44 (s, 4H), 3,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 32d:

A una solución de compuesto 32c (4,8 g, 12,30 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió DMF-DMA (4,4 g, 36,88 mmoles), la mezcla se sometió a agitación a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, seguido de la adición de CH₂Cl₂ (20 ml) y Pd/C (480 mg), y la mezcla se sometió a agitación bajo una atmósfera de hidrógeno (15 psi) durante 2 h. La reacción se filtró y se añadió CH₂Cl₂ (100 ml) y H₂O (300 ml) al filtrado. Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3×100 ml), se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=5/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 32d (3,0 g, rendimiento: 66,7 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=1,395 min en cromatografía 10-80AB_3 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) m/z=371,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,18 (br s, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (t, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,31 (br s, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,86 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 32e:

A una solución de compuesto 32d (2,7 g, 7,29 mmoles) y Cs₂CO₃ (7,1 g, 21,87 mmoles) en acetona (50 ml) se añadió CH₃I (1,6 g, 10,93 mmoles). La suspensión resultante se sometió a agitación a 18-25 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se trató con NH₄Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml ×2). La capa orgánica agrupada se secó y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 32e (2,6 g, rendimiento: 92,9 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,849 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=385,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 32f:

A una solución de compuesto 32e (3,5 g, 9,10 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (10 %, 300 mg). La mezcla resultante se purgó y se desgasificó con H₂ tres veces; a continuación, se sometió a agitación a 29-40 °C bajo un balón de H₂ (15 psi) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 32f (1,6 g, rendimiento: 86,5 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,536 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=205,0 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,11 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,24 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 5,31 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 32g:

A una solución de compuesto 32f (1,0 g, 4,90 mmoles) en THF (50 ml) se añadió CH₃MgBr (8,2 ml, 3 M en éter) gota a gota a 0-5 °C. La mezcla se sometió a agitación a 17-21 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (3×100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (3×100 ml), se secaron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=20/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 32g (700 mg, rendimiento: 70 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,865 min en cromatografía 10-80AB_7 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=186,9 [M-17]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (s, 1H), 6,98 - 6,96 (m, 2H), 6,27 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,77 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 32h:

A una solución de compuesto 32g (200 mg, 0,98 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió compuesto 6e (323 mg, 1,08 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 2 h. La reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) bajo agitación y precipitó un sólido amarillo. El sólido se recogió mediante filtración y se disolvió con CH₂Cl₂ (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 32h (380 mg, rendimiento: 83,1 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,796 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2mm), EM (IEP) m/z=490,1 [M+Na]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 32i:

Una solución de compuesto 32h (300 mg, 0,64 mmoles) en DMSO (4 mL) se añadió *N*',*N*',*N*'-trimetiletano-1,2-diamina (131 mg, 1,28 mmoles), y después se sometió a agitación a 14-19 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) bajo agitación y precipitó un sólido amarillo. El sólido se recogió mediante filtración y se disolvió con CH₂Cl₂ (60 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 32i (280 mg, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,703 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2mm), EM (IEP) m/z=550,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 32j:

A una solución de compuesto 32i (250 mg, 0,45 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (25 mg, 10 %) bajo N₂. La mezcla negra resultante se sometió a agitación a 15-21 °C bajo un balón de H₂ (15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 32j (200 mg, rendimiento: 84,7 %) en forma de aceite marrón.

CL-EM: R_t=0,653 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=520,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (br s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,96 (br s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,07 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 1H), 6,50 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,81 - 3,79 (m, 6H), 3,49 (s, 3H), 2,91 (br t, J=6,8 Hz, 2H), 2,62 (s, 4H), 2,37 (br t, J=6,8 Hz, 2H), 2,26 - 2,22 (m, 6H), 1,77 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 32:

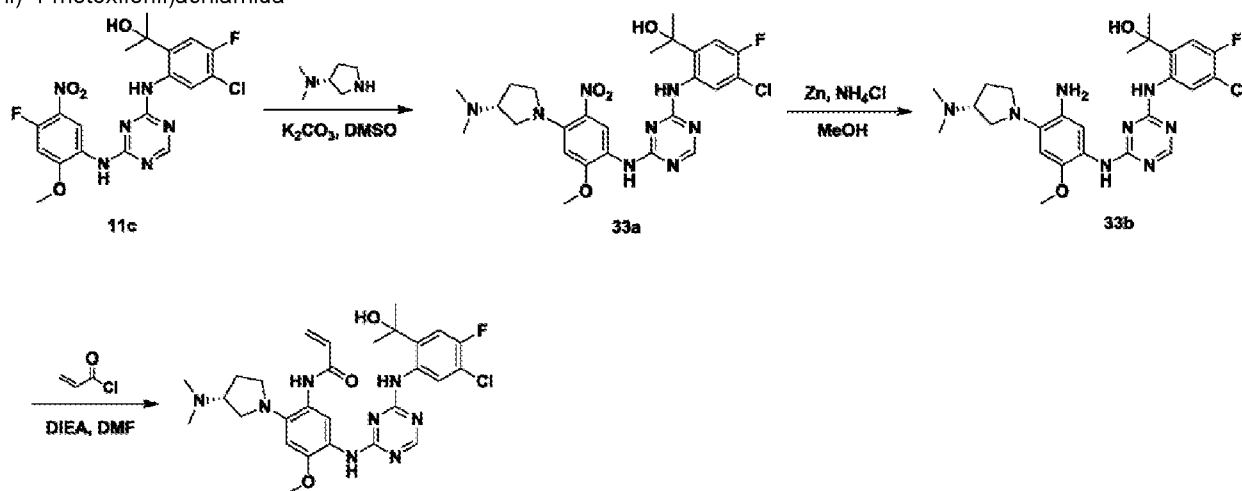
A una solución de compuesto 32j (200 mg, 0,38 mmoles) y DIEA (75 mg, 0,58 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de acrililo (35 mg, 0,38 mmoles) en DMF (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla marrón resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150× 25, 5 µm; condición: 30-50 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min] y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 32 (57,8 mg, rendimiento: 26,2 %) en forma de un sólido blanco. CL-EM: R_t=4,478 min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) m/z=574,3 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=3,90, cromatografía 10-80_CD_1,2ml.MET (XBridge Shield RP 18, 2,1*50 mm, 5 µm).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,61 (br s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 10,03 (br s, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,02 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,48 - 6,44 (m, 2H), 6,37 - 6,30 (m, 1H), 6,00 (br s, 1H), 5,78 (br d, J=10,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,88 (br t, J=5,2 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,27 (s, 8H), 1,90 (s, 6H).

Ejemplo 33

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Ejemplo 33

Procedimiento para la preparación de compuesto 33a:

A una solución de compuesto 11c (200 mg, 0,43 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,86 mmoles) en DMSO (4 ml) se añadió compuesto (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina (59 mg, 0,51 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 24-27 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y precipitó un sólido amarillo. Se recogió el sólido amarillo mediante filtración y se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto del título 33a (220 mg, rendimiento: 91 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,789$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=583,1$ $[M+Na]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 (br s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,38 (br s, 2H), 7,35 (br s, 1H), 7,08 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59-3,51(m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,69 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 33b:

A una solución de compuesto 33a (220 mg, 0,39 mmoles), Zn (224 mg, 4,19 mmoles) en MeOH/ H_2O (6 ml, 5/1) se añadió NH_4Cl (236 mg, 3,6 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el residuo, que se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con agua (15 ml $\times 3$), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto del título 33b (180 mg, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,732$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=531,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 33:

A una solución de compuesto 33b (180 mg, 0,34 mmoles) y DIEA (66 mg, 0,51 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió una solución de cloruro de acrililo (31 mg, 0,34 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 20 min. La mezcla de reacción se desactivó con tres gotas de agua y se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25, 5 μm : 30-60 % de B (A: agua (hidróxido amónico al 0,05 % v/v), B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el producto del título del Ejemplo 33 (53,6 mg, rendimiento: 27 %) en forma de sólido blanco.

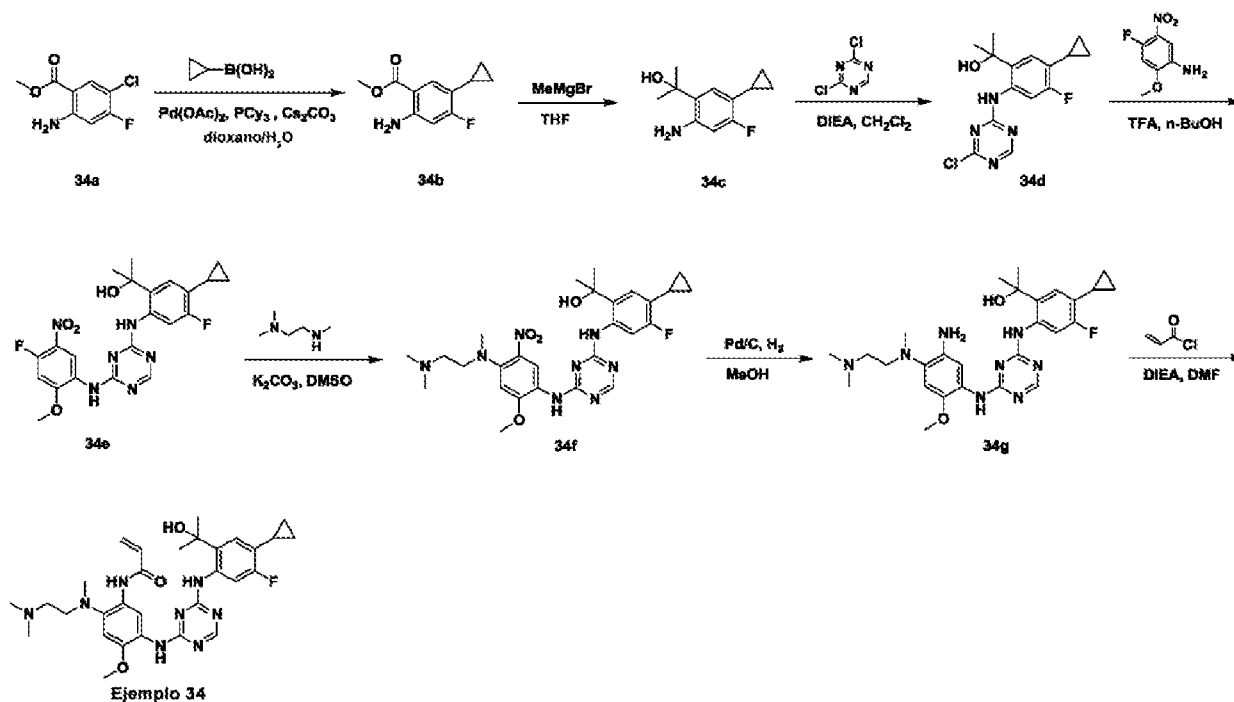
CL-EM: $R_t=1,726$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=584,9$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=2,85$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μm).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,53 (br s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 8,54-8,45 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,09 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,40-6,35 (m, 2H), 5,84-5,79 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 4H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,76 (s, 6H).

Ejemplo 34

N-(5-(4-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 34b:

A una solución de compuesto 34a (1,0 g, 4,91 mmoles) en dioxano (20 ml) y H₂O (4 ml) se añadió ácido ciclopilborónico (1,1 g, 12,28 mmoles), seguido de Pd(OAc)₂ (772 mg, 3,44 mmoles), PCy₃ (1,9 g, 6,87 mmoles) y Cs₂CO₃ (4,8 g, 3,0 eq., 14,73 mmoles) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se desgasificó con N₂ durante 1 min y se sometió a agitación a 100 °C bajo microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con solución hipersalina (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=100/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 34b (700 mg, rendimiento: 68 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,797 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=209,9 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,45 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 0,89 - 0,81 (m, 2H), 0,60 - 0,50 (m, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 34c:

A una solución de compuesto 34b (700 mg, 3,35 mmoles) en THF (10 ml) se añadió CH₃MgBr (5,58 ml, 16,75 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 24-26 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2×20 ml); las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1), proporcionando el compuesto 34c (450 mg, rendimiento: 64 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: R_t=0,672 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e, 25-2 mm), EM (IEP) m/z=191,9 [M+H-18]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,34 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 0,82 - 0,75 (m, 2H), 0,55 - 0,48 (m, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 34d:

A una solución de compuesto 34c (400 mg, 1,91 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió DIEA (494 mg, 3,82 mmoles) y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (315 mg, 2,10 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 24-27 °C durante 2 h. Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=10/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 34d (450 mg, rendimiento: 73 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: $R_t=0,999$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=323,0$ $[M+H]^+$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,69 - 8,44 (m, 1H), 7,99 (br d, $J=14,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,77 - 0,68 (m, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 34e:

- 10 A una solución de compuesto 34d (450 mg, 1,39 mmoles) y B (259 g, 1,39 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se añadió TFA (0,05 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 25-30 °C durante 3 h, precipitando un sólido gris. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con 30 ml de éter de petróleo y se secó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 34e (450 mg, rendimiento: 68 %) en forma de sólido gris.

- 15 CL-EM: $R_t=0,890$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=473,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,80 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,16 - 7,58 (m, 1H), 7,15 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,99 (br s, 1H), 1,59 (s, 6H), 0,95 (br d, $J=7,2$ Hz, 2H), 0,74 - 0,67 (m, 2H).

- 20 Procedimiento para la preparación de compuesto 34f:

- 25 A una solución de compuesto 34e (150 mg, 0,32 mmoles) y K_2CO_3 (88 mg, 0,64 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió N^1, N^1, N^2 -trimetiletano-1,2-diamina (49 mg, 0,48 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 22-32 °C durante 12 h, cambiando el color de marrón pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó un sólido amarillo. El sólido precipitado se filtró y se disolvió con CH_2Cl_2 (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 34f (150 mg, rendimiento: 84 %) en forma de sólido amarillo.

- 30 CL-EM: $R_t=0,831$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=555,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 34g:

- 35 A una solución de 34f (150 mg, 0,27 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (15 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 23-29 °C bajo un balón de H_2 , (15 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 34g (130 mg, rendimiento: 92 %) en forma de aceite marrón.

- 40 CL-EM: $R_t=0,765$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=525,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 34:

- 45 A una solución de compuesto 34g (130 mg, 0,25 mmoles) y DIEA (85 mg, 0,66 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrililo (30 mg, 0,33 mmoles) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante RP-HPLC (HPLC de fase inversa) [columna: columna de fase inversa; condición: 0-30 % de B (A: NH_3HCO_3 al 0,25 %; B: MeOH); caudal: 40 ml/min] y seguidamente se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 34 (24,4 mg, rendimiento: 17 %) en forma de sólido blanco.

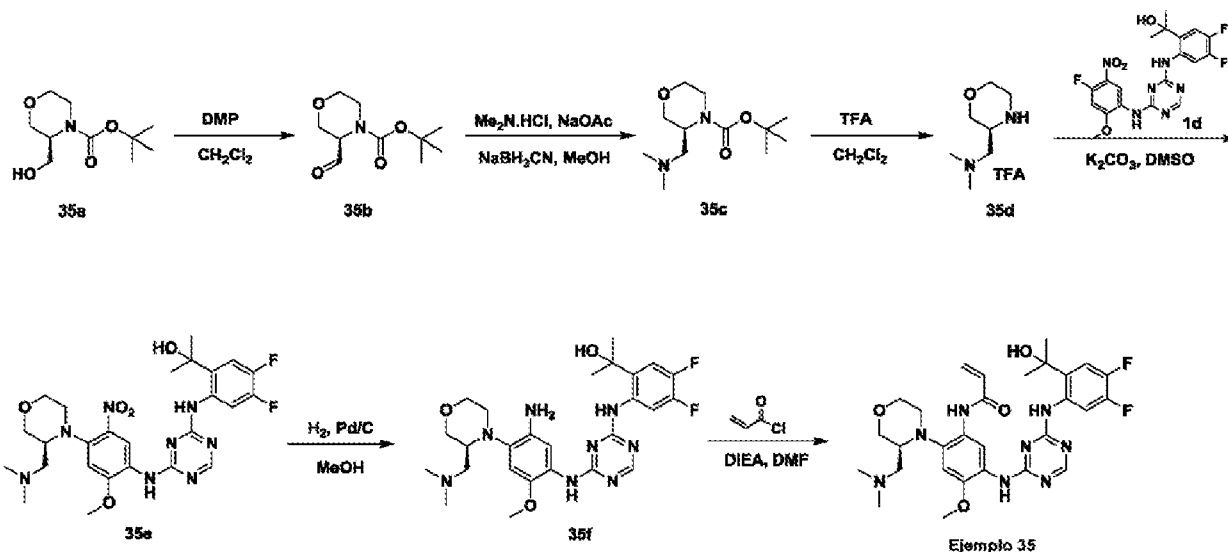
- 50 CL-EM: $R_t=1,994$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=601,3$ $[M+Na]^+$.

HPLC: $R_t=3,41$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

- 55 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,72 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 9,97 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 7,66 (br s, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,45 - 6,30 (m, 2H), 5,93 (br s, 1H), 5,79 - 5,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 8H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 0,97 - 0,86 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 2H).

- 60 Ejemplo 35

(S)-N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 35b:

A una solución de compuesto 35a (1,4 g, 6,44 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió DMP (4,1 g, 9,67 mmoles) en partes a 0-5 °C. La mezcla blanca resultante se sometió a agitación a 0-5 °C durante 1 h. La reacción se trató con NaHCO_3 acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3×20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (3×20 ml), se secaron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=5/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 35b (1,1 g, rendimiento: 79,7%) en forma de aceite amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60 (br d, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 2H), 3,94 - 3,67 (m, 2H), 3,60 (dd, $J=4,4$, 12,2 Hz, 2H), 3,05 - 2,79 (m, 1H), 1,43 - 1,36 (m, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 35c:

A una solución de compuesto 35b (1,0 g, 4,65 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió $\text{Me}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ (1,1 g, 13,94 mmoles), NaOAc (572 mg, 6,97 mmoles), la mezcla blanca se sometió a agitación a 24-26 °C durante 2 h, seguido de la adición de NaBH_3CN (584 mg, 9,29 mmoles) y la mezcla resultante se sometió a agitación a 22-27 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3×10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (3×10 ml), se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 35c (800 mg, rendimiento: 70,5 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: $R_t=2,519$ min en 10-80CD_4 min_E.M., XBridge Shield RP18, 2,1×50 mm, EM (IEP) $m/z=245,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,99 - 3,63 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,71 (br t, $J=10,8$ Hz, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 35d:

A una solución de compuesto 35c (500 mg, 2,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 ml) se añadió TFA (2 ml). La solución incolora resultante se sometió a agitación a 22-32 °C durante 3 h. La solución de reacción se concentró al vacío directamente, proporcionando el compuesto 35d como sal de TFA (300 mg, rendimiento: 61,1 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: $R_t=0,306$ min en 10-80CD_4 min_E.M., XBridge Shield RP18, 2,1×50 mm, EM (IEP) $m/z=145,2$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 35e:

A una solución de compuesto 35d (187 mg, 0,42 mmoles) y K_2CO_3 (116 mg, 0,84 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió compuesto 1d (60 mg, 0,42 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 28-33 °C durante 2 horas. Se purificó mediante cromatografía flash de columna C-18 de fase inversa Biotage eluyendo directamente con MeOH/ H_2O (MeOH en agua, entre 56 % y 60 %), proporcionando el producto deseado 35e (50 mg, rendimiento: 20,9 %) en forma de un sólido rojo, que se utilizó en la etapa siguiente directamente.

Procedimiento para la preparación de compuesto 35f:

A una solución de compuesto 35e (90 mg, 0,16 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió Pd/C (10 mg) bajo protección de N₂. La mezcla de color negro se sometió a agitación a 26-33 °C bajo un balón de hidrógeno (15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 35f (70 mg, rendimiento: 82,1 %) en forma de aceite marrón.

CL-EM: R_t=1,791 min en 10-80CD_3 min_220 y 254, XBridge Shield RP18, 2,1× 50 mm, EM (IEP) m/z=545,3 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 35:

A una solución de compuesto 35f (70 mg, 0,13 mmoles) y DIEA (25 mg, 0,19 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió una solución de cloruro de acrilóilo (12 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1 ml) gota a gota. La mezcla marrón resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150× 25, 5 µm; Condición: 35-65 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 35 (11,9 mg, rendimiento: 16,8 %) en forma de un sólido blanco.

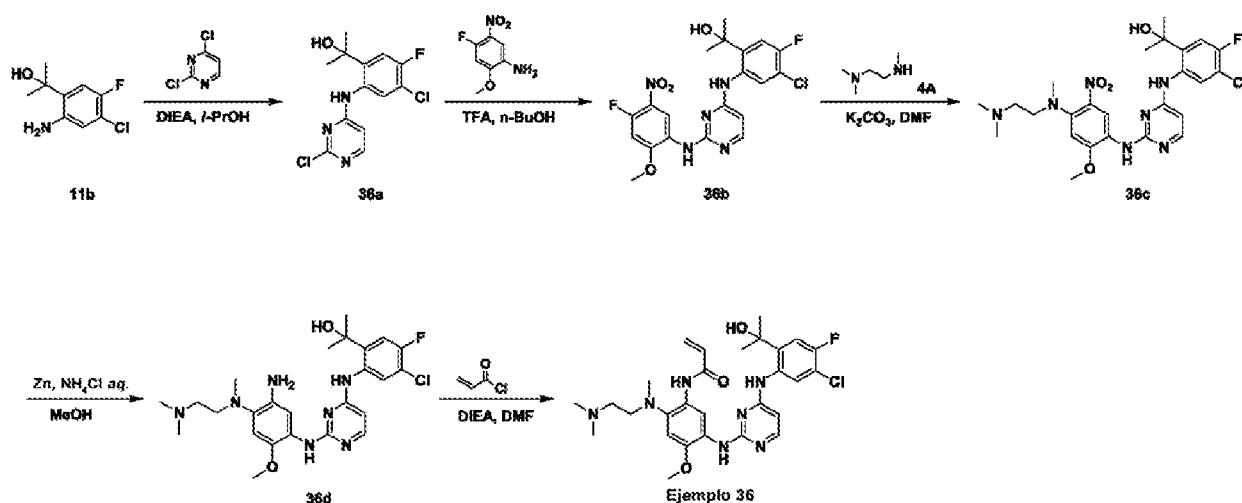
CL-EM: R_t=1,816 min en 10-80CD_3 min_220 y 254, XBridge Shield RP18, 2,1× 50 mm, EM (IEP) m/z=599,3 [M+H]⁺.

HPLC, R_t=3,45, pureza: 92,56 % (220 nm), 10-80_CD_1,2 ml.MET (XBridge Shield RP 18, 2,1*50 mm, 5 µm).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,29 (br s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,64 (br dd, *J*=10,4, 17,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,18 (br d, *J*=16,8 Hz, 1H), 5,73 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,02 (br d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 5H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,85 (br s, 2H), 2,68 (br s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,25 (br t, *J*=11,2 Hz, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,92 (br d, *J*=9,2 Hz, 1H), 1,52 (br s, 6H).

Ejemplo 36

(N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pyrimidin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida)



Procedimiento para la preparación de compuesto 36a:

A una solución de compuesto 11b (500 mg, 2,46 mmoles) y DIEA (634 mg, 4,92 mmoles) en isopropanol (10 ml) se añadió 2,4-dicloropirimidina (442 mg, 2,95 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 27 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 25-40 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 36a (390 mg, rendimiento: 50,14 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL-EM: R_t=0,796 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=315,9 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,12 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,08 (br d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 36b:

Una solución de compuesto 36a (760 mg, 2,4 mmoles) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (448 mg, 2,4 mmoles) en TFA/n-BuOH=1/10 (11 ml) se calentó a 50 °C durante 4 h, se añadieron 30 mg adicionales de compuesto 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y se prolongó el tiempo de reacción durante 22 h adicionales. Se filtró la mezcla de reacción y la torta sólida se lavó con éter de petróleo (20 ml ×3) y después se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 36b (960 mg, rendimiento: 86 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL-EM: $R_t=0,753$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=466,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 36c:

A una solución de compuesto 36b (200 mg, 0,43 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,86 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió N^1, N^1, N^2 -trimetiletano-1,2-diamina (66 mg, 0,644 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 22-32 °C durante 15 h (cambio de color de marrón a naranja profundo). La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H_2O (40 ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación y precipitó un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con H_2O (15 ml ×3) y después se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 36c (210 mg, rendimiento: 89 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=0,669$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=548,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,60 (s, 1H), 7,99 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,20 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,24 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,59 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,59 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 36d:

A una solución de compuesto 36c (200 mg, 0,365 mmoles) en MeOH/ H_2O =5/1 (5 ml) se añadió Zn (143 mg, 2,190 mmoles) y NH_4Cl (117 mg, 2,190 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 2 h (cambio de color de naranja a marrón). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con agua (15 ml ×3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 36d (170 mg, rendimiento: 89,9 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,646$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=518,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 36:

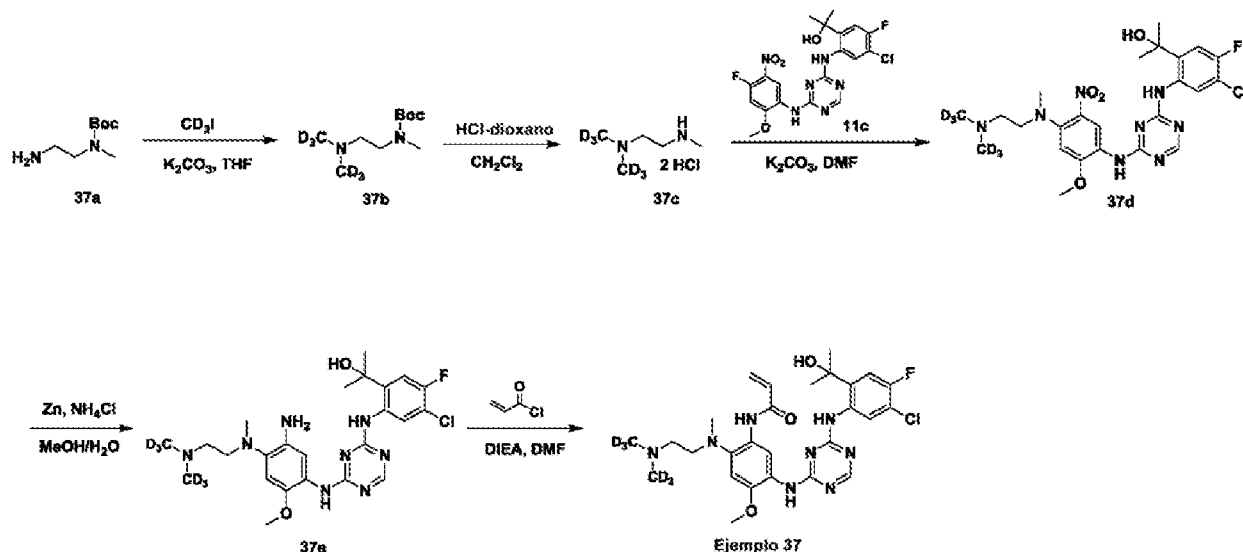
A una solución de compuesto 36d (170 mg, 0,329 mmoles) y DIEA (64 mg, 0,494 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (30 mg, 1,0 eq., 0,329 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 10 min. La reacción se desactivó con H_2O (0,1 ml) y seguidamente se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; condición: 53-83 % de B (A: $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min) y seguidamente se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 36 (17,0 mg, rendimiento: 8,1 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL-EM: $R_t=2,356$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (ACSSH-LCMS-AS A:Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μm ; B: XBridge Shield RP18 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=572,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,34 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,02 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,36 - 6,21 (m, 3H), 6,02 (br s, 1H), 5,70 - 5,63 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 8H), 1,66 (s, 6H).

Ejemplo 37

N-(2-((2-(bis(metil- d_3)amino)etil)(metil)amino)-5-((4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenil)amino)-1,3,5-triazín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 37b:

A tres soluciones separadas de compuesto 37a (500 mg, 2,87 mmoles) y K_2CO_3 (793 mg, 5,74 mmoles) en THF (10 ml) se añadió CD_3I (624 mg, 4,30 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 24-26 °C durante 1 h, precipitando un sólido blanco. Las tres mezclas de reacción se filtraron y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con H_2O (20 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y a continuación se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 37b (350 mg, rendimiento: 19 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: $R_t=0,744$ min en cromatografía 0-60AB_2 min_E.M (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μm), EM (IEP) $m/z=209,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,19 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 3,10 (m, 1H), 2,68 (br d, $J=6,4$ Hz, 3H), 2,56 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 37c:

A una solución de compuesto 37b (300 mg, 1,44 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió HCl/dioxano (5 ml, 4 M) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 22-32 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 37c (260 mg, en bruto) en forma de sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,097$ min en cromatografía 0-60AB_2 min_E.M (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μm), EM (IEP) $m/z=109,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,38 (s, 1H), 3,35 (br d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 2H), 2,58 (br d, $J=4,4$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 37c:

A una solución de compuesto 37c (250 mg, 0,54 mmoles) y K_2CO_3 (149 mg, 1,08 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió compuesto 11d (230 mg, 1,27 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 22-29 °C durante 12 h, cambiando el color de marrón pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución hipersalina (2x30 ml). La capa orgánica agrupada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$), proporcionando el compuesto 37d (90 mg, rendimiento: 30 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,820$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=555,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 37e:

A una solución de compuesto 37d (90 mg, 0,16 mmoles) en MeOH (4 ml) y H_2O (2 ml) se añadió Zn (52 mg, 0,80 mmoles) y NH_4Cl (85 mg, 1,60 mmoles). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con N_2 3 veces y después se sometió a agitación a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida; el residuo

se disolvió con EtOAc (20 ml) y se lavó con H₂O (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 37e (80 mg, rendimiento: 95 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,709 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=525,0 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 37:

A una solución de compuesto 37e (80 mg, 0,15 mmoles) y DIEA (39 mg, 0,30 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió una solución de cloruro de acrilóilo (14 mg, 0,15 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150*25, 5 µm; condición: 43-73 % de B (A: NH₃·H₂O al 0,05 %; B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 37 (35,0 mg, rendimiento: 40 %) en forma de sólido blanco.

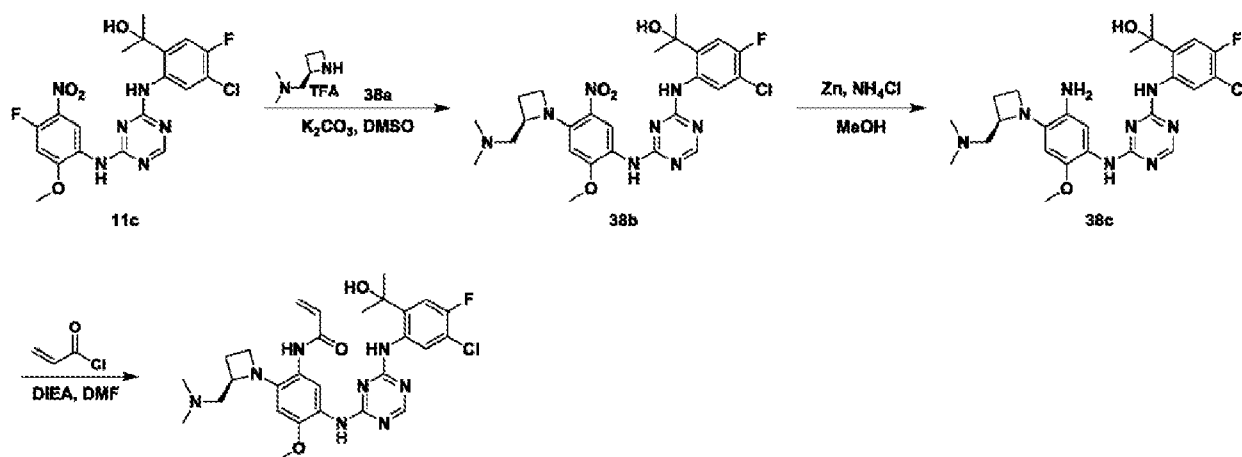
CL-EM: R_t=1,882 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=579,3 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=3,23 min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 µm).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,60 (br s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 8,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,10 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,45 - 6,30 (m, 2H), 6,18 (br s, 1H), 5,81 - 5,70 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,87 (br d, J=4,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (br s, 2H), 1,78 (s, 6H).

Ejemplo 38

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-(dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Ejemplo 38

Procedimiento para la preparación de compuesto 38b:

Una solución de compuesto 11c (180 mg, 0,385 mmoles), compuesto 38a (440,3 mg, 3,86 mmoles) y K₂CO₃ (532,9 mg, 3,86 mmoles) en DMSO (2 ml) se sometió a agitación a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a H₂O (10ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación, el sólido precipitado se filtró y la torta de filtración se disolvió con DCM (30 ml) y después se secó y se concentró al vacío, proporcionando el producto 38b (230 mg, rendimiento: 95,7 %) en forma de sólido naranja.

CL-EM: R_t=0,718 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=583,1 [M+Na]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,71 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,37 (br s, 2H), 7,35 (br s, 1H), 7,06 (d, J=10,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,30 (dt, J=5,1, 9,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (dd, J=5,6, 13,2 Hz, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,69 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 38c:

A una solución de compuesto 38b (230 mg, 0,410 mmoles) en 6 ml de MeOH/H₂O=5/1 (v/v) se añadió Zn (134,02 mg,

2,05 mmoles) y NH_4Cl (109,65 mg, 2,05 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto en bruto, que se disolvió con CH_2Cl_2 (30 ml), se lavó con agua (20 ml $\times 2$) y solución hipersalina (20 ml) y después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando el producto 38c (197 mg, rendimiento: 90,5 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,657$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (ACSSH-LCMS-AB MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=531,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 38:

A una solución de compuesto 38c (197 mg, 0,351 mmoles) y DIEA (67,9 mg, 0,527 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (31,7 mg, 0,351 mmoles) a 0°C . La mezcla resultante se sometió a agitación a 0°C durante 1 h. La reacción se desactivó con H_2O (0,1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (instrumento: Columna DB: Gemini 150*25 5 μm . Fase móvil A: agua hidróxido amónico al 0,05 % v/v. Fase móvil B: caudal de DMF: 25 ml/min. Tiempo de gradiente: 10 min. Descripción de perfil: 30 %-60 %, proporcionando el Ejemplo 38 (36,6 mg, rendimiento: 18 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

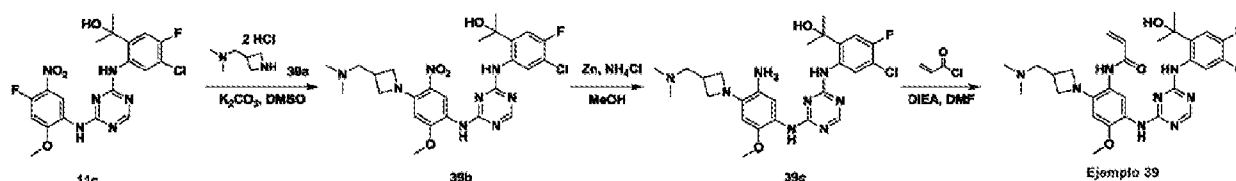
CL-EM: $R_t=1,295$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (ACSSH-CL-EM-AS A: Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μm ; B: XBridge Shield RP18 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=585,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=3,37$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml.met (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (br s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,82 - 6,21 (m, 2H), 5,80 (br s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,89 (m, 5H), 3,56 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,25 (m, 7H), 1,90-1,73 (s, 6H).

Ejemplo 39

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 39b:

Una mezcla de compuesto 11c (100 mg, 0,22 mmoles), compuesto 39a (40 mg, 0,22 mmoles) y K_2CO_3 (110 mg, 0,85 mmoles) en DMSO (2 ml) se sometió a agitación a 90°C durante 3 h (suspensión amarilla). Tras completarla, la mezcla hielo-agua (10 ml) se añadió a la mezcla. El sólido precipitado se filtró y la torta filtrada se lavó con H_2O (10 ml) y se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 39b (150 mg, rendimiento: 83,4 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,710$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=583,1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,23 (br s, 1H), 9,27 - 8,91 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,30 (br s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,09 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,51 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 39c:

A una mezcla de compuesto 39b (150 mg, 0,267 mmoles) en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (50/10 ml) se añadió Zn (87 mg, 1,34 mmoles) y NH_4Cl (71 mg, 1,34 mmoles). La suspensión resultante se sometió a agitación a 85°C durante 3 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se trató con agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml $\times 3$). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando el producto 39c (120 mg, rendimiento: 85,1 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,665$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=529,1$ $[\text{M}+\text{H}-2]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,11 (br s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,53 (br s,

1H), 6,27 - 6,21 (m, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,51 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 39:

A una mezcla de compuesto 39c (120 mg, 0,225 mmoles) y DIEA (87 mg, 0,675 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (26,6 mg, 0,293 mmoles) en DMF (1 ml) en un baño de hielo-agua durante 1 h. La mezcla resultante se sometió a agitación durante 30 min a 0-5 °C (solución marrón) y después se desactivó con H₂O (0,05 ml) y se purificó mediante HPLC prep. directamente [Waters XBridge 150*25, 5 µm; condición: 28-58 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 39 (48,0 mg, rendimiento: 20,9 %) en forma de un sólido blanco.

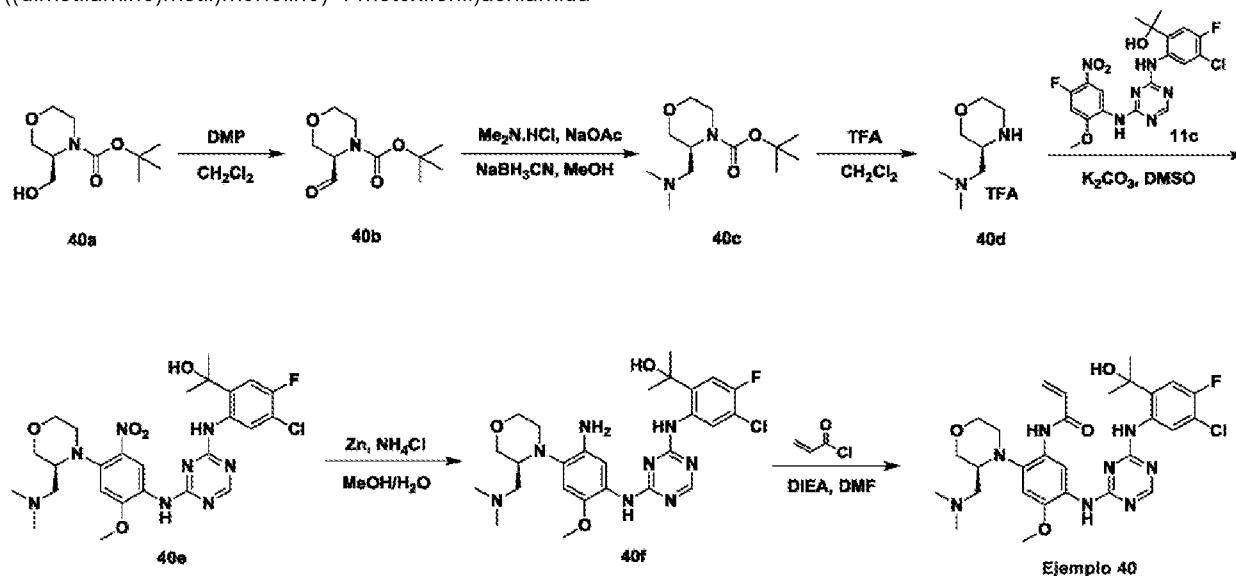
CL-EM: R_t=2,325 min en cromatografía 0-60AB_4,0 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=585,1 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=4,92 min en cromatografía 0-60_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 µm).

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,23 (brs, 1H), 9,07 (brs, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 6,99 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,34-6,19 (m, 3H), 5,72 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,90 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3 H), 3,42 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,45 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,64 (s, 6H).

Ejemplo 40

(S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propilfenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)morfolino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 40b:

A una solución de compuesto 40a (1,4 g, 6,44 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 mL) se añadió DMP (4,1 g, 9,67 mmoles) en partes a 0-5 °C. La mezcla blanca resultante se sometió a agitación a 0-5 °C durante 1 h. La reacción se trató con NaHCO₃ acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (3 × 20 ml), se secaron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 40b (1,1 g, rendimiento: 79,7 %) en forma de aceite amarillo pálido.

CL-EM: R_t= 1,300- 1,400 min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18 2,1× 50 mm).

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (br d, J=10,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 2H), 3,94 - 3,67 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,08 - 2,79 (m, 1H), 1,43 - 1,36 (m, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 40c:

A una solución de compuesto 40b (1,0 g, 4,65 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió Me₂N·HCl (1,1 g, 13,94 mmoles) y NaOAc (572 mg, 6,97 mmoles), la mezcla blanca se sometió a agitación a 24-26 °C durante 2 h y seguidamente se añadió NaBH₃CN (584 mg, 9,29 mmoles); la mezcla resultante se sometió a agitación a 22-27 °C durante 18 h. La

mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3×10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (3 × 10 ml), se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 40c (800 mg, rendimiento: 70,5 %) en forma de aceite incoloro.

5 CL-EM: $R_t=2,475$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=245,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4,15-3,40 (m, 5H), 3,53- 3,44 (m, 2H), 3,06 (br s, 1H), 2,79 (br t, $J=10,8$ Hz, 1H), 2,32 (br s, 6H), 1,48 (s, 9H).

10 Procedimiento para la preparación de compuesto 40d:

A una solución de compuesto 40c (500 mg, 2,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 ml) se añadió TFA (2 ml). La solución incolora resultante se sometió a agitación a 22-32 °C durante 3 h. La solución de reacción se concentró al vacío directamente, proporcionando el compuesto 40d en una sal de TFA (300 mg, rendimiento: 61,1 %) en forma de aceite incoloro.

15 CL-EM: $R_t=0,561$ min en cromatografía 10-80CD_4 min_E (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=145,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Procedimiento para la preparación de compuesto 40e:

A una solución de compuesto 40d (375 mg, 0,42 mmoles) y K_2CO_3 (230 mg, 1,67 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió compuesto 11c (120 mg, 0,83 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 28-33 °C durante 8 horas. Se purificó mediante cromatografía de columna flash de fase inversa C-18 Biotage eluyendo con MeOH/ H_2O (MeOH en agua entre 56 % y 60 %), proporcionando el compuesto 40e (120 mg, rendimiento: 20,9 %) en forma de un sólido rojo.

25 CL-EM: $R_t=0,809$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm). EM (IEP): $m/z=591,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Procedimiento para la preparación de compuesto 40f:

A una solución de compuesto 40e (120 mg, 0,20 mmoles) en MeOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Zn (67 mg, 1,02 mmoles) y NH_4Cl (109 mg, 2,04 mmoles). La suspensión negra se sometió a agitación a 70°C durante 1,5 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml ×3). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (10 ml ×3), se secaron y se concentraron al vacío directamente, proporcionando el compuesto 40f (70 mg, rendimiento: 82,1 %) en forma de aceite marrón.

35 CL-EM: $R_t=0,760$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=561,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 40:

A una solución de compuesto 40f (70 mg, 0,12 mmoles) y DIEA (24 mg, 0,19 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió una solución de cloruro de acrilóilo (11 mg, 0,12 mmoles) en DMF (1 ml) gota a gota. La mezcla marrón resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150× 25, 5 μm ; Condición: 35-65 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 40 (10,2 mg, rendimiento: 15,5 %) en forma de un sólido blanco.

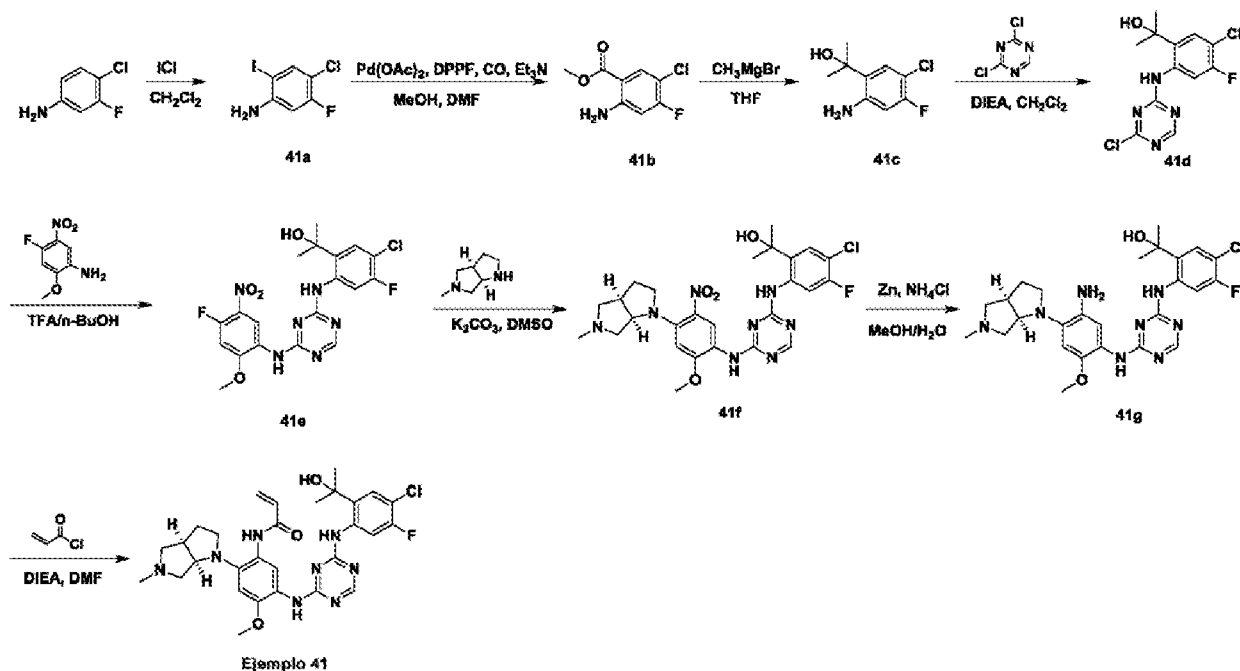
50 CL-EM: $R_t=4,015$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=615,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=3,76$, cromatografía 10-80_CD_1,2ml.MET (XBridge Shield RP 18, 2,1*50 mm, 5 μm).

55 RMN ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,20 (br s, 1H), 9,15-9,00 (m, 2H), 8,29 (br d, $J=15,6$ Hz, 2H), 7,26 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 6,63 (dd, $J=10,0$, 16,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,17 (br d, $J=16,8$ Hz, 1H), 5,73 (br d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,01 (br d, $J=9,4$ Hz, 1H), 3,82-3,77 (m, 5H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,84 (br s, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,91 (br d, $J=9,4$ Hz, 1H), 1,51 (d, $J=7,2$ Hz, 6H).

60 Ejemplo 41

N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 41a:

5 A una solución de 4-cloro-3-fluoroanilina (15 g, 103,05 mmoles) en diclorometano (150 ml) se añadió ICl (25 g, 154,57 mmoles) gota a gota. La mezcla negra resultante se sometió a agitación a 24-29 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml). Se concentró la capa orgánica, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (0 a 0,5 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 41a (8 g de sólido marrón y 12 g de sólido negro, rendimiento: 71,5 % en total).

CL-EM: $R_t=0,974$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=271,8$ $[M+H]^+$.

15 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 41b:

20 A una solución de compuesto 41a (20 g, 73,67 mmoles) en DMF (60 ml) y metanol (120 ml) se añadió DPPF (4,08 g, 7,37 mmoles), Et_3N (31 ml, 221,03 mmoles) y $Pd(OAc)_2$ (1,65 g, 7,37 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó y desgasificó con CO tres veces y se sometió a agitación a 80 °C bajo CO (50 psi) durante 24 h. La mezcla se filtró y se eliminó el metanol al vacío, proporcionando el residuo, que se vertió en solución hipersalina (300 ml) y precipitó un sólido negro. El sólido se recogió mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (0 a 1 % acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 41b (11.8 g, rendimiento: 78,6 %) en forma de sólido rosa.

25 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 41c:

30 A una solución de compuesto 41b (6 g, 29,47 mmoles) en THF (100 ml) se añadió CH_3MgBr (49,1 ml, 147,35 mmoles) gota a gota a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla marrón resultante se sometió a agitación a 24-31 °C durante 2 h. La mezcla se desactivó con solución saturada de NH_4Cl (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (0 a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 41c (5,17 g, rendimiento: 84 %) en forma de aceite amarillo.

35 CL-EM: $R_t=0,821$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=185,9$ $[M+H]^+$.

40 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 1,66 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 41d:

A una solución de compuesto 41c (5,17 g, 25,39 mmoles) en diclorometano (100 ml) se añadió DIEA (6,56 g, 50,78 mmoles) y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (4,19 g, 27,93 mmoles). La solución resultante se sometió a agitación a 23-29 °C durante 3 h. La solución se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (0 a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 41d (5,74 g, rendimiento: 71,3 %) en forma de sólido blanco.

CL-EM: $R_t=2,614$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=316,7$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,20 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,62 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 41e:

A una solución amarilla de compuesto 41d (4,74 g, 14,95 mmoles) en n-BuOH/TFA (50 ml/0,5 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (2,8 g, 15,04 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 21-24 °C durante 1 h, cambiando el color a marrón y precipitando un sólido amarillo. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con éter de petróleo (20 ml); el sólido se secó al vacío, proporcionando el compuesto 41e (5,42 g, rendimiento: 77,7 %).

CL-EM: $R_t=0,971$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=467,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,56 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 41f:

A una solución de compuesto 41e (200 mg, 0,43 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,86 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió (3aR,6aR)-5-metiloctahidropirrol[3,4-b]pirrol (65 mg, 0,52 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 4 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó sólido amarillo. El precipitado amarillo se filtró y se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml); después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 41f (230 mg, rendimiento: 93 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,755$ min en cromatografía 5-95AB_4 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=572,9$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 41g:

A una solución de compuesto 41f (230 mg, 0,40 mmoles) en MeOH (10 ml) y H_2O (5 ml) se añadió Zn (131 mg, 2,00 mmoles) y NH_4Cl (214 mg, 4,00 mmoles). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con N_2 3 veces; a continuación, se sometió a agitación a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo, que se disolvió con EtOAc (20 ml) y se lavó con H_2O (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 41g (190 mg, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,701$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (Xtimate C18 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=542,9$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 41:

A una solución de 41g (190 mg, 0,35 mmoles) y DIEA (90 mg, 0,70 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrililo (32 mg, 0,35 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; condición: 40-70 % de B (A: $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,05%; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el compuesto 41 (74,4 mg, rendimiento: 36%) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,924$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=597,1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,30$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μm).

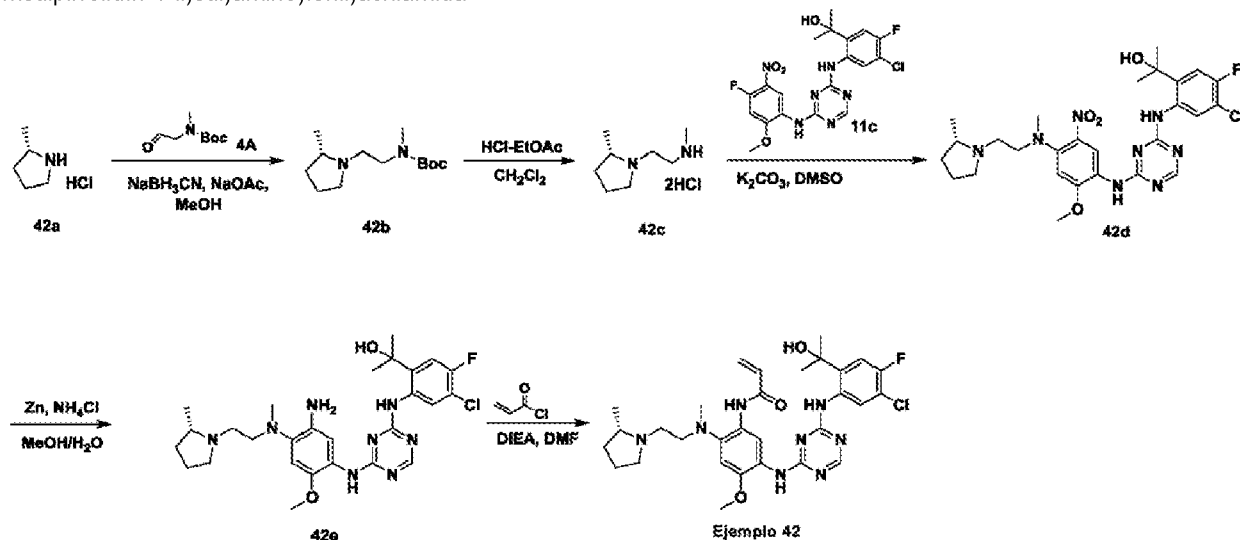
RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,83 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,56 - 6,33 (m, 2H), 5,96 (br s, 1H), 5,77 (br d, $J=10,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H),

3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,22 (br t, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 3H), 2,72 (br d, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,33 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,78 (s, 6H).

Ejemplo 42

5

(S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida



10 Procedimiento para la preparación de compuesto 42b:

A una solución de compuesto 42a (300 mg, 2,47 mmoles) en MeOH (8 ml) se añadió NaOAc (404,74 mg, 4,93 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 23-28 °C durante 10 min y se añadió metil(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (512,76 mg, 2,96 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 23-28 °C durante 1 h y seguidamente se añadió NaBH₃CN (310,05 mg, 4,93 mmoles) a la mezcla anteriormente indicada. La mezcla se sometió a agitación a 23-28 °C durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío, proporcionando el residuo, que se disolvió con CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con agua (6 ml), solución hipersalina (6 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 0,5 % en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto 42b (350 mg, rendimiento: 58,5 %) en forma de aceite amarillo.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 - 2,93 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,75 - 2,32 (m, 2H), 2,20 (br s, 1H), 2,06 - 1,65 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,26 - 1,06 (m, 3H).

25 Procedimiento para la preparación de compuesto 42c:

A una solución de 42b (350 mg, 1,44 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió HCl-EtOAc (4 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 22-32 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 42c (200 mg, rendimiento: 64 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: R_t=0,101 min en cromatografía 0-60AB_2 min_50_E.lcm (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μm), EM (IEP) m/z=143,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, D₂O) δ 3,81 - 3,61 (m, 2H), 3,60 - 3,33 (m, 4H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,39 - 2,23 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 1H), 1,41 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).

35 Procedimiento para la preparación de compuesto 42d:

A una solución de compuesto 11c (200 mg, 0,428 mmoles) y K₂CO₃ (118 mg, 0,856 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió compuesto 42c (111 mg, 0,514 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h, cambiando el color de marrón a naranja. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H₂O (40 ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación durante la precipitación del sólido y, a continuación, se filtró. La torta de filtración se lavó con H₂O (15 ml x 3), se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 42d (210 mg, rendimiento: 83 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: R_t=0,748 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=589,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,21 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H),

3,96 (s, 3H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,51 - 2,34 (m, 2H), 2,24 (q, $J=9,2$ Hz, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,40 (qd, $J=8,4, 12,4$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 42e:

A una solución de compuesto 42d (200 mg, 0,34 mmoles) en MeOH/H₂O (5 ml, 5/1) se añadió Zn (133 mg, 2,04 mmoles) y NH₄Cl (109 mg, 2,04 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3 h, cambiando el color de naranja a marrón. La mezcla de reacción se filtró, y seguidamente el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se disolvió con CH₂Cl₂ (20 ml), y se lavó con agua (15 ml ×3); a continuación, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 42e (118 mg, rendimiento: 62 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: Rt=0,703 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=559,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 42:

A una solución de compuesto 42e (115 mg, 0,206 mmoles) y DIEA (40 mg, 0,309 mmoles) en DMF (2 ml), se añadió cloruro de acrililo gota a gota (19 mg, 0,206 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 15 min. La reacción se desactivó con H₂O (0,1 ml) y seguidamente se filtró; el filtrado se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150× 25, 5 µm; condición: 42-72 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min) y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 42 (23,7 mg, rendimiento: 16,8 %) en forma de un sólido blanquecino.

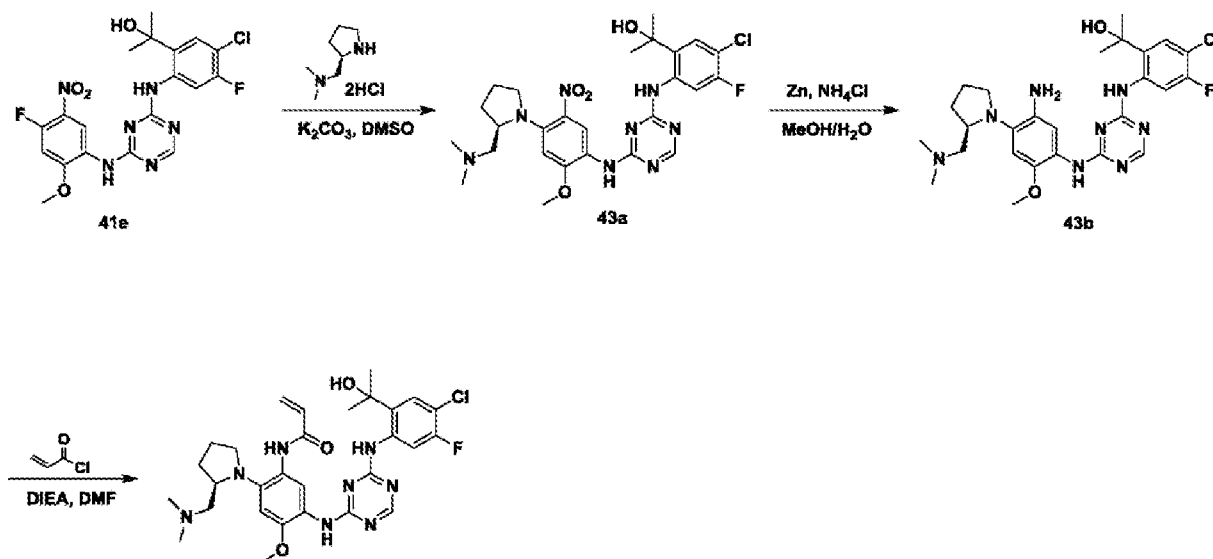
CL-EM: Rt=4,638 min en cromatografía 30-90CD_7 min_220 y 254 1/cm (Xtimate 2,1*30 mm, 3 µm), EM (IEP) m/z=613,3 [M+H]⁺.

HPLC: Rt=4,56 min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 µm).

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 10,60 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 9,73 (br s, 1H), 8,48 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,10 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,53 - 6,30 (m, 2H), 6,10 (br s, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,22 - 3,18 (m, 1H), 3,02 - 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,16 - 1,91 (m, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,66 (br s, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,36 - 1,20 (m, 1H), 1,04 (d, $J=5,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 43

(R)-N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-(dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 43a:

A una solución de compuesto 41e (200 mg, 0,428 mmoles) y K₂CO₃ (118 mg, 0,856 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió (R)-N,N-dimetil-1-(pirrolidín-2-il)metanamina (103 mg, 0,514 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85

°C durante 2,5 h, cambiando el color de marrón a naranja. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H₂O (40 ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación, precipitando el sólido, que seguidamente se filtró. La torta de filtración se lavó con H₂O (15 ml × 3); después, se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 43a (200 mg, rendimiento: 73,7 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: R_t=0,745 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=575,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 43b:

A una solución de compuesto 43a (200 mg, 0,348 mmoles) en MeOH/H₂O=5/1 (5 ml) se añadió Zn (136 mg, 2,087 mmoles) y NH₄Cl (112 mg, 2,087 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1,5 h, cambiando el color de naranja a marrón. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el residuo, que se disolvió con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con agua (15 ml×3); a continuación, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 43b (175 mg, rendimiento: 92,3 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,725 min en cromatografía 5-95AB_4 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=545,0 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 43:

A una solución de 43b (175 mg, 0,321 mmoles) y DIEA (62 mg, 0,482 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (29 mg, 0,321 mmoles) bajo un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 15 min. La reacción se desactivó con H₂O (0,1 ml) y seguidamente se filtró, y el filtrado se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 µm; condición: 42-72 % de B (A: amoníaco al 0,05 %, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min) y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 43 (46,0 mg, rendimiento: 21,44 %) en forma de un sólido blanco.

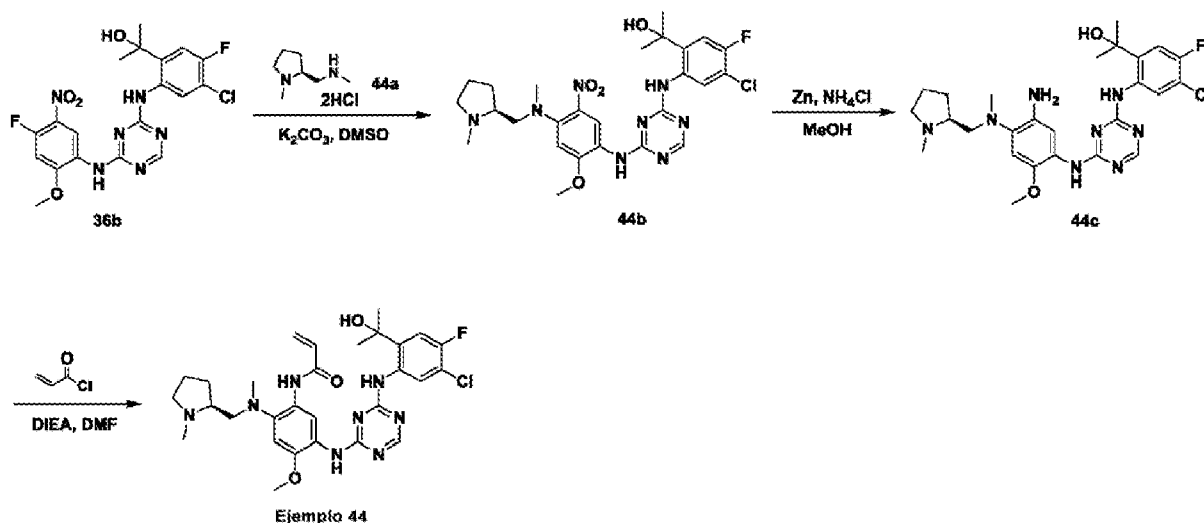
CL-EM: R_t=2,066 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=599,2 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=4,12 min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 µm).

RMN ¹H: (400M Hz, CDCl₃) δ 10,82 (br s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 9,88 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,39 (d, J=12,0 Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,44 - 6,28 (m, 2H), 6,03 (br s, 1H), 5,84 - 5,71 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,39 - 3,25 (m, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,37 (dd, J=7,8, 12,0 Hz, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,06 (dd, J=5,4, 12,0 Hz, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,78 (s, 6H), 1,70 - 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 44

(S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 44b:

A una solución de compuesto 36b (180 mg, 0,39 mmoles) y K_2CO_3 (216 mg, 1,56 mmoles) en DMSO (10 ml) se añadió compuesto 44a (117 mg, 0,58 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se agrupó con el lote anterior y se añadió gota a gota a H_2O (100 ml) bajo baño de hielo-agua bajo agitación; el sólido precipitado se filtró y la torta de filtración se disolvió con CH_2Cl_2 (15 ml $\times$ 3); después, se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto diana 44b (220 mg, rendimiento medio: 89,0 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=0,738$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=575,1$ $[M+Na]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,64 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,08 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (dd, $J=4,8, 13,6$ Hz, 1H), 3,17-3,05 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,70 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 44c:

A una solución de compuesto 44b (220 mg, 0,38 mmoles), Zn (125 mg, 1,9 mmoles) en 6 ml de metanol/agua=5:1(v/v) se añadió NH_4Cl (102 mg, 1,9 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el residuo, que se trató con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 44c (90 mg, rendimiento: 43,4 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,701$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=545,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 44:

A una solución de compuesto 44c (90 mg, 0,17 mmoles) y DIEA (33 mg, 0,26 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrililoilo (31 mg, 0,34 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C (baño de hielo-agua) durante 20 min. La mezcla de reacción se desactivó con tres gotas de agua y seguidamente se purificó directamente mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25 5 μ m: 53- 83 % de B (A: agua (hidróxido amónico al 0,05 % v/v), B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el Ejemplo 44 (11,1 mg, rendimiento: 10,9 %) en forma de un sólido blanco.

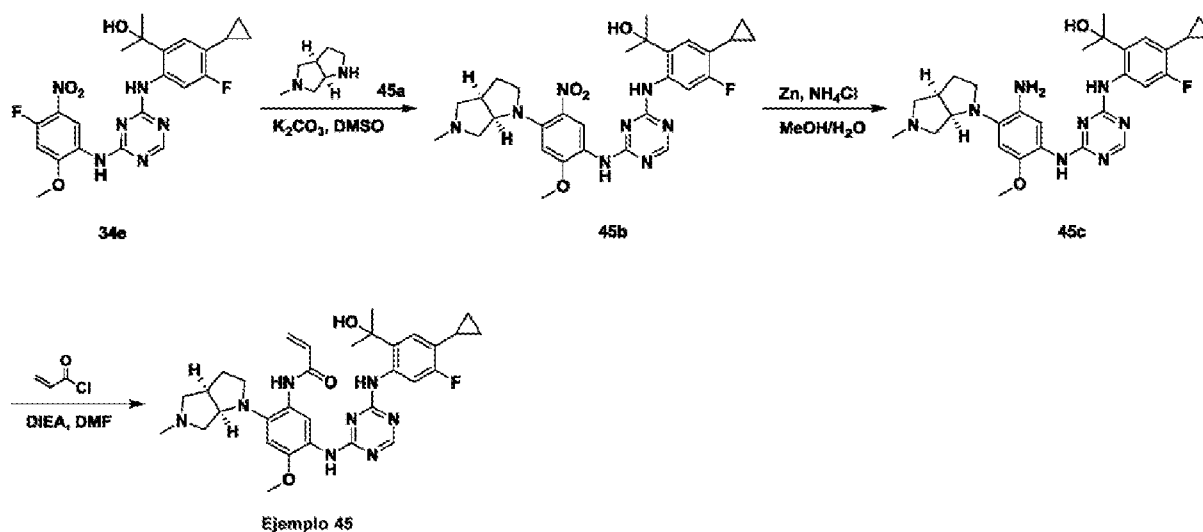
CL-EM: $R_t=1,994$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=599,1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=4,42$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,53 (br s, 1H), 10,10 (br s, 1H), 10,03 (br s, 1H), 8,47 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,10 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,43-6,32 (m, 2H), 6,12 (br s, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 7H), 1,45-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 45

N-(5-(4-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida



Ejemplo 45

Procedimiento para la preparación de compuesto 45b:

A una solución de compuesto 34e (150 mg, 0,32 mmoles) y K_2CO_3 (88 mg, 0,64 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió compuesto 45a (48 mg, 0,38 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 4 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó un sólido amarillo. El sólido se filtró y la torta de filtración se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml); a continuación, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 45b (150 mg, rendimiento: 82 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,834$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=579,3$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 45c:

A una solución de compuesto 45b (150 mg, 0,26 mmoles) en MeOH (10 ml) y H_2O (5 ml) se añadió Zn (85 mg, 1,30 mmoles) y NH_4Cl (139 mg, 2,60 mmoles). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con N_2 3 veces y después se sometió a agitación a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, y a continuación se extrajo con EtOAc (10 ml $\times$ 2); las capas orgánicas agrupadas se lavaron con H_2O (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 45c (130 mg, rendimiento: 91 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,715$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=549,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 45:

A una solución de compuesto 45c (130 mg, 0,24 mmoles) y DIEA (62 mg, 0,48 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrililoilo (22 mg, 0,24 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150 $\times$ 25 5 μ m; condición: 35-65 % de B (A: $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,05%; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 45 (28,1 mg, rendimiento: 19 %) en forma de sólido blanco.

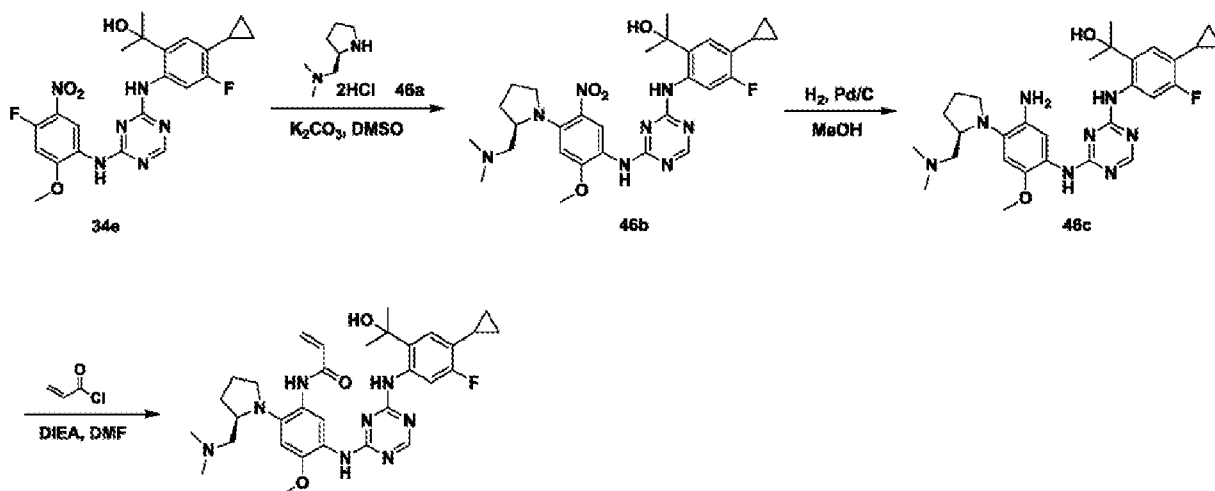
CL-EM: $R_t=1,778$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1 $\times$ 30 mm), EM (IEP) $m/z=603,3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=2,79$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3 $\times$ 50 mm, 3 μ m).

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,72 (br s, 1H), 9,93 (br s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,55 - 6,45 (m, 1H), 6,44 - 6,35 (m, 1H), 5,76 (br d, $J=11,2$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (br s, 1H), 3,22 (br t, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 3H), 2,73 (br d, $J=10,0$ Hz, 1H), 2,30 (br s, 4H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,89 (br s, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,05 - 0,88 (m, 2H), 0,75 - 0,55 (m, 2H).

Ejemplo 46

(R)-N-(5-(4-(4-ciclopropil-5-fluoro-2-(2-hidroxi-1-propil-2-oxo-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Ejemplo 46

5

Procedimiento para la preparación de compuesto 46b:

10 A una solución de compuesto 34e (150 mg, 0,32 mmoles) y K_2CO_3 (88 mg, 0,64 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió compuesto 46a (96 mg, 0,48 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85°C durante 4 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó el sólido amarillo. El sólido amarillo se filtró y la torta de filtración se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 46b (140 mg, rendimiento: 75 %) en forma de sólido amarillo.

15 CL-EM: $R_t=0,766$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254.1 cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=581,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 46c:

20 A una solución de 46b (140 mg, 0,24 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (15 mg). La mezcla resultante se purgó y se desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 21-24 °C bajo un balón de H_2 (15 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 46c (130 mg, rendimiento: 98 %) en forma de aceite marrón.

25 CL-EM: $R_t=0,738$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=551,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 46:

30 A una solución de compuesto 46c (130 mg, 0,24 mmoles) y DIEA (62 mg, 0,48 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrililo (22 mg, 0,24 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150× 25, 5 μ m; Condición: 42-72 % de B (A: $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,05%; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 46 (32,5 mg, rendimiento: 22 %) en forma de sólido blanco.

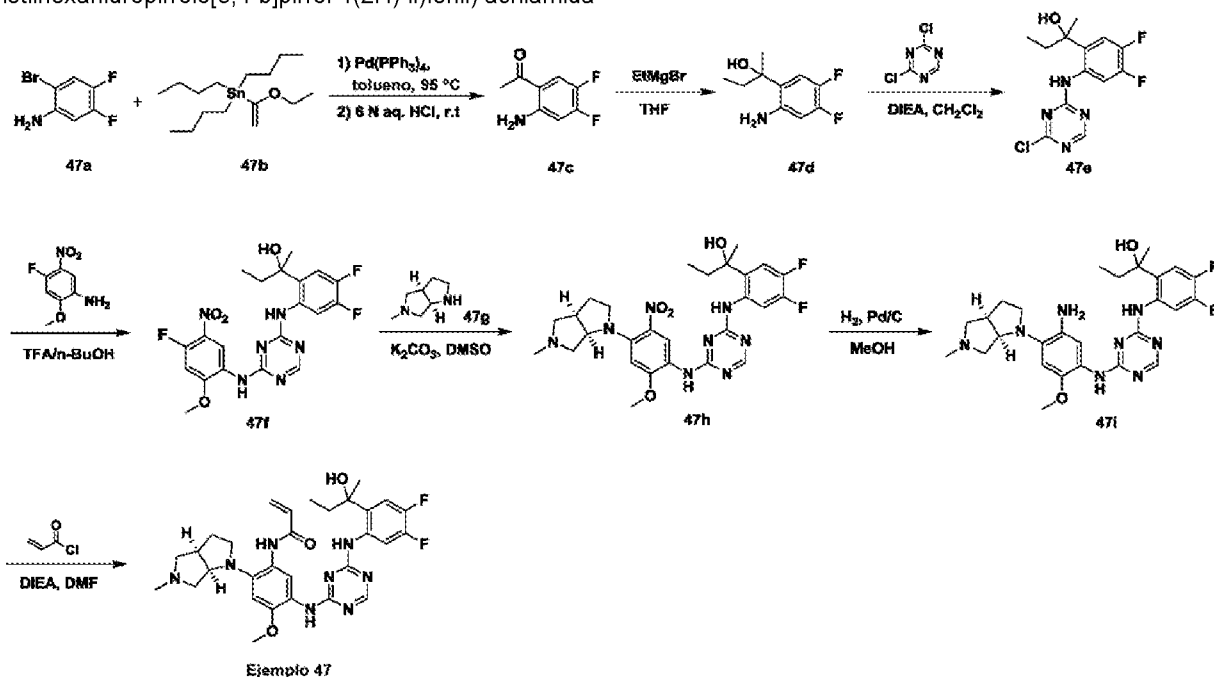
35 CL-EM: $R_t=1,883$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=605,3$ $[M+H]^+$.

40 HPLC: $R_t=3,00$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

45 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,71 (br s, 1H), 10,00 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,44 - 6,30 (m, 2H), 5,77 (br d, $J=11,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 7H), 2,10 - 1,96 (m, 4H), 1,76 (s, 6H), 1,69 (br d, $J=4,4$ Hz, 1H), 0,98 - 0,88 (m, 2H), 0,73 - 0,66 (m, 2H).

Ejemplo 47

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil) acrilamida



Ejemplo 47

5

Procedimiento para la preparación de compuesto 47c:

A una mezcla de compuesto 47a (10 g, 48,08 mmoles) y compuesto 47b (20,84 g, 57,69 mmoles) en tolueno (200 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (2,78 g, 2,4 mmoles) en una porción bajo N₂. La mezcla negra resultante se sometió a agitación a 100 °C durante 12 h bajo N₂. La reacción se enfrió a 25 °C y seguidamente se trató con HCl 6 N (10 ml) bajo agitación a 25 °C durante 1 h. Se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (120 ml × 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavó con solución de KF al 20 % (200 ml) y solución hipersalina (100 ml), sucesivamente; se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 5 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 47c (4,2 g, rendimiento: 51 %) en forma de un sólido amarillo.

15

CL-EM: R_t=0,709 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=171,9 [M+H]⁺.

20 RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (dd, J=8,8 Hz, 11,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, J=6,8 Hz, 12,0 Hz, 1H), 6,37-6,17 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 47d:

25 A una solución de compuesto 47c (2 g, 11,68 mmoles) en THF (100 ml) se añadió EtMgBr (3,0 M) (16 ml, 46,72 mmoles) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 23-27 °C durante 2 h. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-30 % de EtOAc en éter de petróleo (v/v)), proporcionando el compuesto 47d (1.7g, rendimiento: 72 %) en forma de aceite amarillo.

30

CL-EM: R_t=0,559 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=184,0 [M+H-18]⁺.

35 RMN ¹H: (400 MHz, MeOD-d₄) δ 6,91 (dd, J=8,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, J=7,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,80 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 47e:

40 A una solución de compuesto 47d (1,68 g, 8,4 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió DIEA (1,6 g, 12,6 mmoles) y 2,4-dicloropirimidina (1,5 g, 10,0 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 22-30 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de

silíce (0-20 % de EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 47e (1,58 g, rendimiento: 60 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,825$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18, 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=314,9$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 47f:

A una solución de compuesto 47e (1,58 g, 5,0 mmoles) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (935 mg, 5,0 mmoles) en n-BuOH (10 ml) se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 18-25 °C durante 2 h, precipitando un sólido gris. La mezcla de reacción se filtró y se recogió la torta de filtración y se secó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 47f (1,5 g, rendimiento: 97 %) en forma de un sólido pálido.

CL-EM: $R_t=0,911$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=464,9$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,71 (br t, $J=7,6$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 47h:

A una solución de compuesto 47f (150 mg, 0,32 mmoles) y K_2CO_3 (88 mg, 0,64 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió compuesto 47g (48 mg, 0,38 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 2 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y se filtró el sólido precipitado amarillo; se disolvió la torta de filtración con CH_2Cl_2 (20 ml), a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 47h (160 mg, rendimiento: 88 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,766$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=571,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 47i:

A una solución de 47h (160 mg, 0,28 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (16 mg). La mezcla resultante se purgó y se desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 22-30 °C bajo H_2 (balón de hidrógeno, 15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título 47i (140 mg, rendimiento: 92 %) en forma de sólido incoloro.

CL-EM: $R_t=0,732$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=541,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 47:

A una solución de compuesto 47i (140 mg, 0,26 mmoles) y DIEA (67 mg, 0,52 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (24 mg, 0,26 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. [columna: Waters XBridge 150*25 5 μm ; Condición: 45-75 % de B (A: $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,05%; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 47 (50,6 mg, rendimiento: 33 %) en forma de sólido blanco.

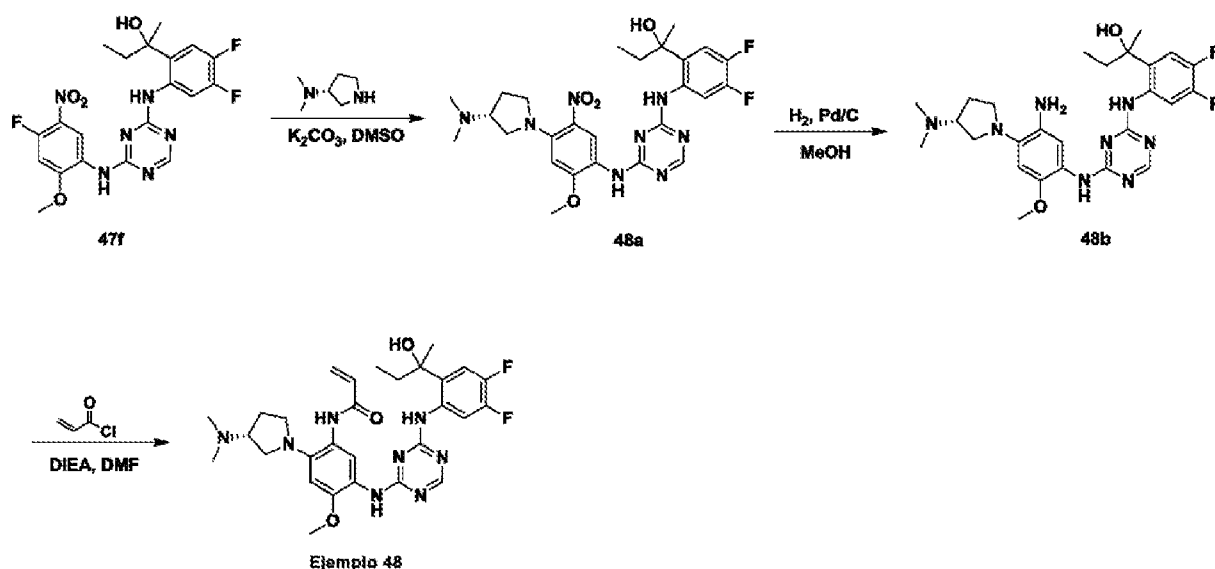
CL-EM: $R_t=1,855$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=595,1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=2,69$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2ML (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μm)

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (br s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 8,45 - 8,35 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,03 (dd, $J=8,8, 12,4$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,49 - 6,33 (m, 2H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 3H), 3,62 (br dd, $J=4,4, 7,6$ Hz, 1H), 3,19 (br t, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 3H), 2,70 (br d, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 4H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,89 (br dd, $J=4,0, 10,2$ Hz, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,89 (td, $J=7,2, 11,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 48

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 48a:

- 5 A una solución de compuesto 48a (200 mg, 0,43 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,86 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió compuesto (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amino (60 mg, 0,52 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 23-29 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H_2O (100 ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación; se filtró el sólido precipitado y la torta de filtración se disolvió con CH_2Cl_2 (45 ml) y después se secó y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 48b (230 mg, rendimiento: 96 %) en forma de un sólido naranja.

10 CL-EM: $R_t=0,722$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18, 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=559,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 48b:

15 A una solución de 48a (230 mg, 0,41 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (35 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H_2 3 veces; después, se sometió a agitación a 23-30 °C bajo un balón de H_2 (15 psi) durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 48b (205 mg, rendimiento: 94 %) en forma de un sólido marrón.

20 CL-EM: $R_t=0,680$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18, 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=529,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 48:

25 A una solución de compuesto 48b (205 mg, 0,4 mmoles) y DIEA (78 mg, 0,4 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrililo (37 mg, 0,4 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0°C en un baño de hielo-agua durante 20 min. La mezcla de reacción se desactivó con tres gotas de agua y seguidamente se purificó mediante HPLC prep. directamente (columna: Waters XBridge 150*25 5 μ m: 40-70 % de B (A: agua (hidróxido amónico al 0,05 % v/v), B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el Ejemplo 48 (65,1 mg, rendimiento: 28 %) en forma de un sólido blanco.

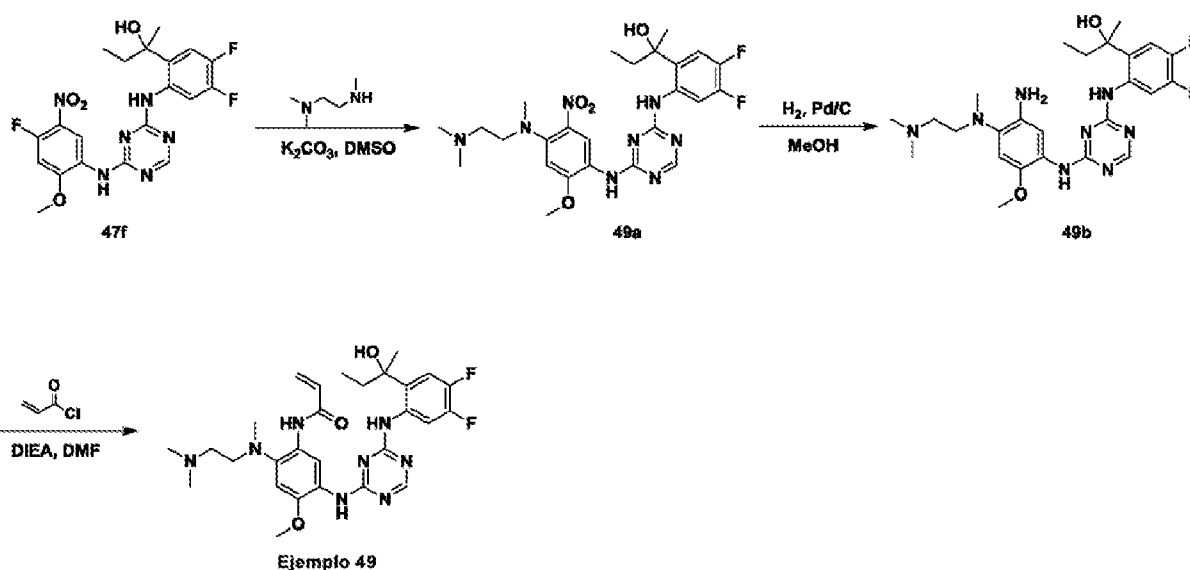
30 CL-EM: $R_t=1,795$ min en cromatografía 10-80CD_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=583,1$ $[M+H]^+$.

35 HPLC: $R_t=3,45$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

40 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,84 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 8,43-8,35 (m, 2H), 7,64 (br s, 1H), 7,02 (dd, $J=8,4$ Hz, 12,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,37-6,32 (m, 2H), 5,82-5,77 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,16-3,04 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 0,92-0,86 (m, 3H).

Ejemplo 49

45 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Ejemplo 49

Procedimiento para la preparación de compuesto 49a:

- 5 A una solución de compuesto 47f (200 mg, 0,43 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,86 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió N,N',N'' -trimetiletano-1,2-diamina (53 mg, 0,52 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 18-25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H_2O (50 ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación; se filtró el sólido precipitado y la torta de filtración se disolvió con CH_2Cl_2 (50 ml) y después se secó y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 49a (230 mg, rendimiento: 97 %) en forma de un sólido naranja.

10 CL-EM: $R_t=0,778$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=547,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 49b:

15 A una solución de compuesto 49a (230 mg, 0,42 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (35 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 18-20 °C bajo un balón de H_2 (15 psi) durante 0,5 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 49b (150 mg, rendimiento: 69 %) en forma de un sólido de color burdeos.

20 CL-EM: $R_t=0,691$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18, 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=517,2$ $[M+H]^+$.

25 RMN ^1H : (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,20 (br s, 2H), 7,16 (dd, $J=8,8$ Hz, 12,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,81 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 49:

30 A una solución de compuesto 49b (150 mg, 0,29 mmoles) y DIEA (56 mg, 0,44 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrililo (26 mg, 0,29 mmoles) en DMF (0,5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 20 min. La mezcla de reacción se desactivó con tres gotas de agua y se purificó mediante HPLC prep. directamente (columna: Xbridge BEH C18, 250*50 mm, 10 μ m, condición: 44-84 % de B (A: agua (NH_3H_2O al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM)), B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el Ejemplo 49 (31,3 mg, rendimiento: 20 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

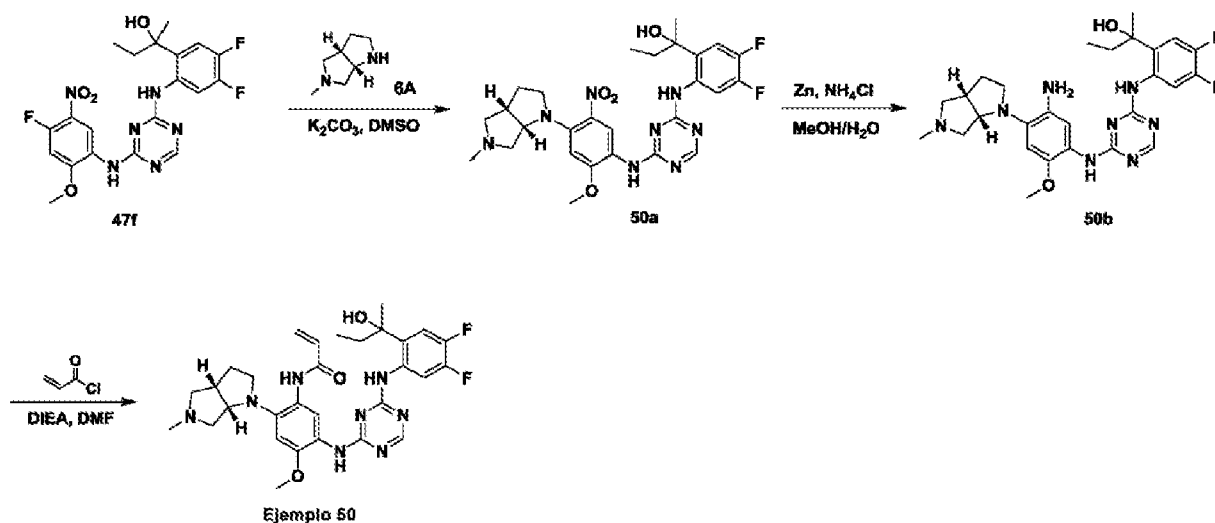
35 CL-EM: $R_t=1,877$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=571,1$ $[M+H]^+$.

40 HPLC: $R_t=2,72$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m)

45 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (br s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,02 (dd, $J=8,4$ Hz, 12,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,44-6,26 (m, 2H), 5,93 (br s, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,87 (br t, $J=4,8$ Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 8H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,88 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 50

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((3aS,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)acrilamida



Ejemplo 50

Procedimiento para la preparación de compuesto 50a:

A una mezcla de compuesto 47f (150 mg, 0,32 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió K_2CO_3 (134 mg, 0,97 mmoles) y (3aS,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol (60 mg, 0,48 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 12 h y después a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml), precipitando un sólido naranja. Se recogió el sólido mediante filtración con succión y se secó al vacío, proporcionando el compuesto 50a (190 mg, rendimiento: 91,7 %).

CL-EM: $R_t=2,019$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=571,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (br, s, 1H), 8,45-8,05 (m, 2H), 7,29 (br, s, 1H), 7,02-6,88 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 0,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 50b:

A una solución amarilla de compuesto 50a (190 mg, 0,33 mmoles) en metanol/agua (5 ml/1 ml) se añadió NH_4Cl (125 mg, 2,33 mmoles) y Zn (109 mg, 1,66 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano/metanol (3/1, 10 ml x 4). Las capas orgánicas agrupadas se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 50b (170 mg, rendimiento: 95,2 %) en forma de sólido negro.

CL-EM: $R_t=1,526$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=541,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,86 (br, s, 1H), 8,29-8,15 (m, 2H), 7,78-7,42 (m, 2H), 7,01-6,88 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,85 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 50:

A una solución de compuesto 50b (170 mg, 0,31 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (81 mg, 0,63 mmoles), seguido de cloruro de acrilóilo (28 mg, 0,31 mmoles) a 0 °C en tres veces y después se sometió a agitación durante 2 h. La mezcla se desactivó con 3 gotas de agua y se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25, 5 μ m; Condición: 45 %-75 % de B (A=agua/ NH_4HCO_3 10 mM, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el Ejemplo 50 (39,8 mg, rendimiento: 21,6 %) en forma de sólido blanco.

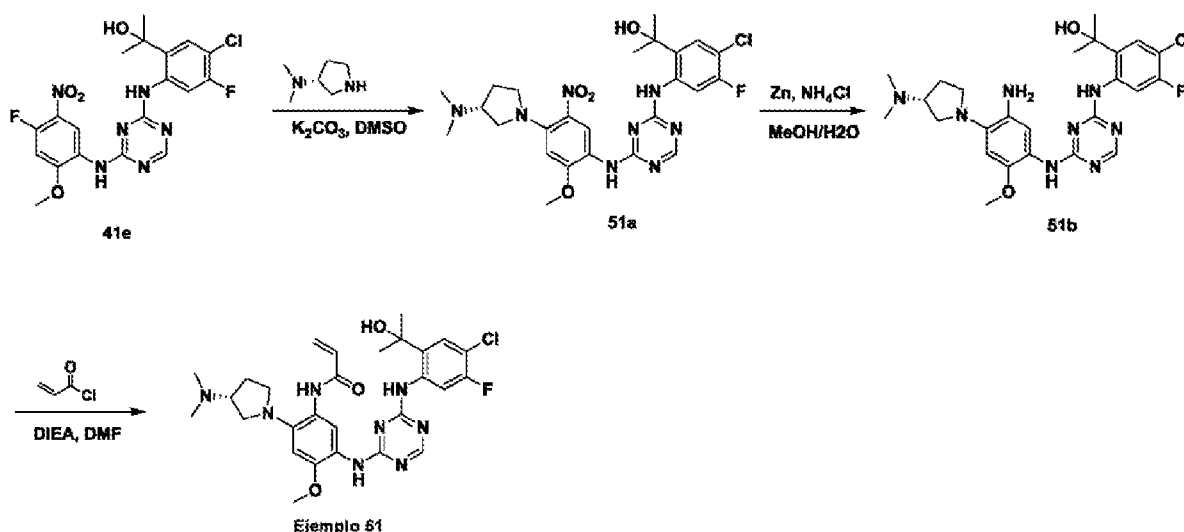
CL-EM: $R_t=1,697$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=595,1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,94$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,84 (br, s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,37-8,25 (m, 2H), 7,60 (br, s, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,8, 12,4$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,46-6,22 (m, 1H), 5,68 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,03 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 0,86-0,77 (m, 3H).

Ejemplo 51

(R)-N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 51a:

A una mezcla de compuesto 41e (200 mg, 0,43 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió K_2CO_3 (178 mg, 1,29 mmoles) y (R)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina (59 mg, 0,51 mmoles). La mezcla naranja resultante se sometió a agitación a 23-29 °C durante 4 h. La mezcla se vertió en agua (25 ml) y el sólido precipitado naranja se recogió mediante filtración con succión. Se secó el sólido al vacío, proporcionando el compuesto 51a (230 mg, rendimiento: 95 %).

CL-EM: $R_t=0,778$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18, 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=583,0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 10,06 (br, s, 1H), 8,92 (br, s, 1H), 8,46-8,25 (m, 2H), 7,35 (br, s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,02-1,81 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 51b:

A una solución amarilla de compuesto 51a (230 mg, 0,41 mmoles) en metanol/agua (5 ml/1 ml) se añadió NH_4Cl (154 mg, 2,87 mmoles) y Zn (134 mg, 2,05 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (15 ml x 5). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 51b (180 mg, rendimiento: 82,7 %) en forma de sólido verde.

CL-EM: $R_t=0,713$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=531,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 9,86 (br, s, 1H), 8,30-8,16 (m, 2H), 7,79-7,39 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 4H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,61 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 51:

A una solución de compuesto 51b (160 mg, 0,3 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió DIEA (78 mg, 0,6 mmoles) y se sometió a agitación a 0 °C, seguido de cloruro de acrilóilo (27 mg, 0,3 mmoles) a 0 °C en tres veces y se sometió a agitación durante 0,5 h. La mezcla de reacción se agrupó con la del lote anterior y se purificó mediante HPLC prep.

(columna: Waters XBridge 150*25, 5 μ m; condición: 42 %-72 % de B (A=agua/ NH_4HCO_3 10 mM, B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el compuesto 51 (91,4 mg, rendimiento: 46 %) en forma de sólido blanco.

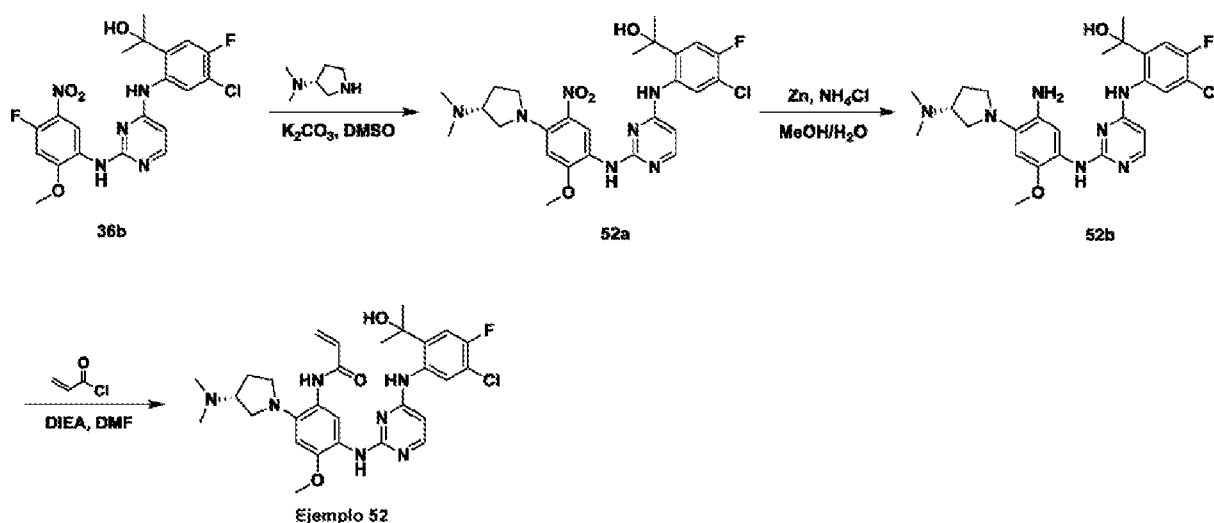
CL-EM: $R_t=1,660$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=585,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=3,46$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,67 (br, s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,51-6,38 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 5,73 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,68 (s, 6H).

Ejemplo 52

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Ejemplo 52

Procedimiento para la preparación de compuesto 52a:

A una solución de compuesto 36b (200 mg, 0,429 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,858 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió (R)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina (59 mg, 0,515 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 22-30 $^\circ\text{C}$ durante 4 h y después a 50 $^\circ\text{C}$ durante 1 h, mientras que el color cambió de marrón a naranja profundo. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H_2O (40 ml) en un baño de hielo-agua. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con H_2O (15 ml $\times$ 3), la torta de filtración se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 52a (210 mg, rendimiento: 87,4 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=0,677$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18, 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=559,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,42 (s, 1H), 7,99 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,15 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (dt, $J=6,4$, 10,4 Hz, 1H), 3,36 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 3,09 (dd, $J=6,8$, 10,0 Hz, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,30 - 2,25 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,59 (d, $J=3,6$ Hz, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 52b:

A una solución de compuesto 52a (210 mg, 0,375 mmoles) en 5 ml de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}=5/1$ (v/v) se añadió Zn (147 mg, 2,25 mmoles) y NH_4Cl (120 mg, 2,25 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ durante 2 h, mientras que el color cambió de naranja a marrón. La mezcla de reacción se filtró y se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con agua (15 ml $\times$ 3), y después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 52b (125 mg, rendimiento: 63 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,629$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18, 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=530,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (s, 1H), 8,15 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,08 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,05 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,65 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 52:

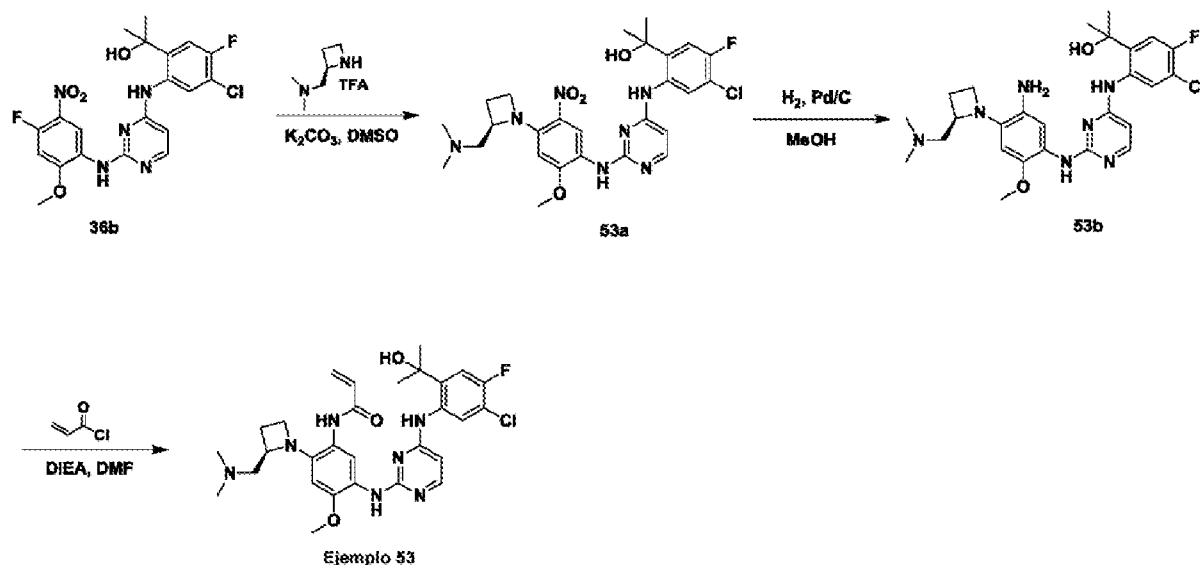
A una solución de 52b (125 mg, 0,236 mmoles) y DIEA (46 mg, 0,354 mmoles) en DMF (1,5 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (21 mg, 0,236 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 15 min. La reacción se desactivó con H_2O (0,1 ml) y después se filtró; el filtrado se purificó mediante HPLC prep. directamente (columna: Xtimate C18, 150*25 mm*5 μm ; Condición: 35-65 % de B (A: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM, B: CH_3CN), caudal: 30 ml/min) y después se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 52 (14,5 mg, rendimiento: 10,5 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL-EM: $R_t=2,028$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm, 5 μm), EM (IEP) $m/z=584,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,62 (s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,08 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,14 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,41 - 6,31 (m, 3H), 5,77 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,15 - 3,02 (m, 4H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,72 (s, 6H).

Ejemplo 53

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 53a:

A una solución de compuesto 36b (150 mg, 0,32 mmoles) y K_2CO_3 (442 mg, 3,20 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió sal de TFA de (R)-1-(azetidín-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (986 mg, 3,20 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 4 h, mientras que el color cambió de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó un sólido amarillo. Se filtró el sólido y se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml); después, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 53a (150 mg, rendimiento: 84 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,692$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=559,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 53b:

A una solución de compuesto 53a (150 mg, 0,27 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (15 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 22-30 °C bajo un balón de hidrógeno (15 psi) durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 53b (100 mg, rendimiento: 70 %) en forma de sólido negro.

CL-EM: $R_t=0,663$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=530,0$ $[M+H]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 53:

A una solución de compuesto 53b (100 mg, 0,19 mmoles) y DIEA (49 mg, 2,0 eq., 0,38 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (17 mg, 0,19 mmoles) en DMF (0,5 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo-agua durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25, 5 μ m; Condición: 36-66 % de B (A: $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 53 (12,2 mg, rendimiento: 11 %) en forma de sólido blanco.

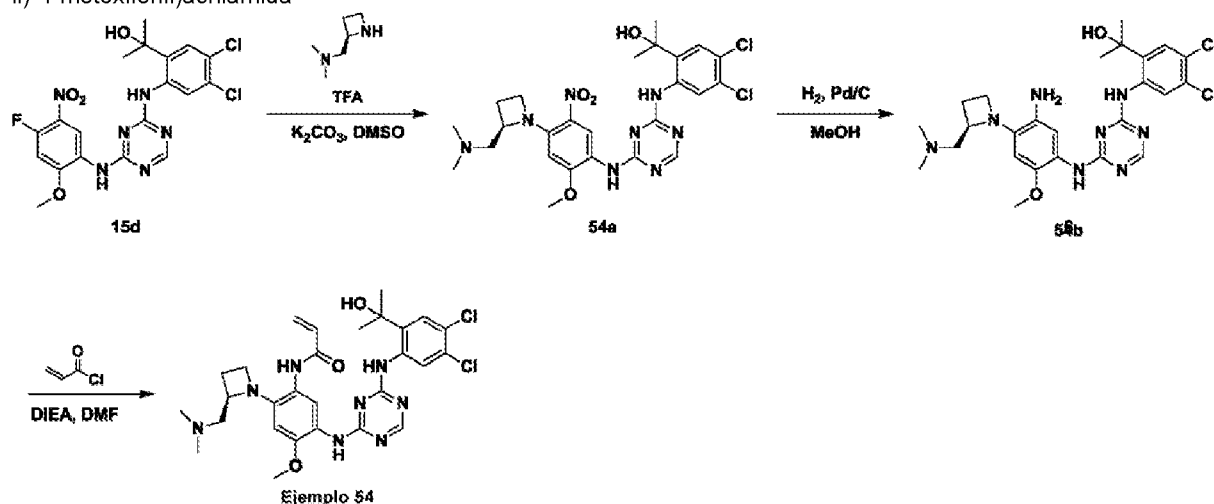
CL-EM: $R_t=1,378$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=584,1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=2,74$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2ML (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m)

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,41 - 9,33 (m, 2H), 8,95 (br s, 1H), 8,08 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,52 (br d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,38 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 2H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 5,62 - 5,36 (m, 1H), 4,19 (br d, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 3,56 (q, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,65 (br dd, $J=5,6$, 12,4 Hz, 1H), 2,45 (br dd, $J=6,8$, 12,8 Hz, 1H), 2,37 (br d, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,71 (d, $J=2,8$ Hz, 6H).

25 Ejemplo 54

(R)-N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 19, proporcionando el Ejemplo 54 en forma de un sólido blanquecino.

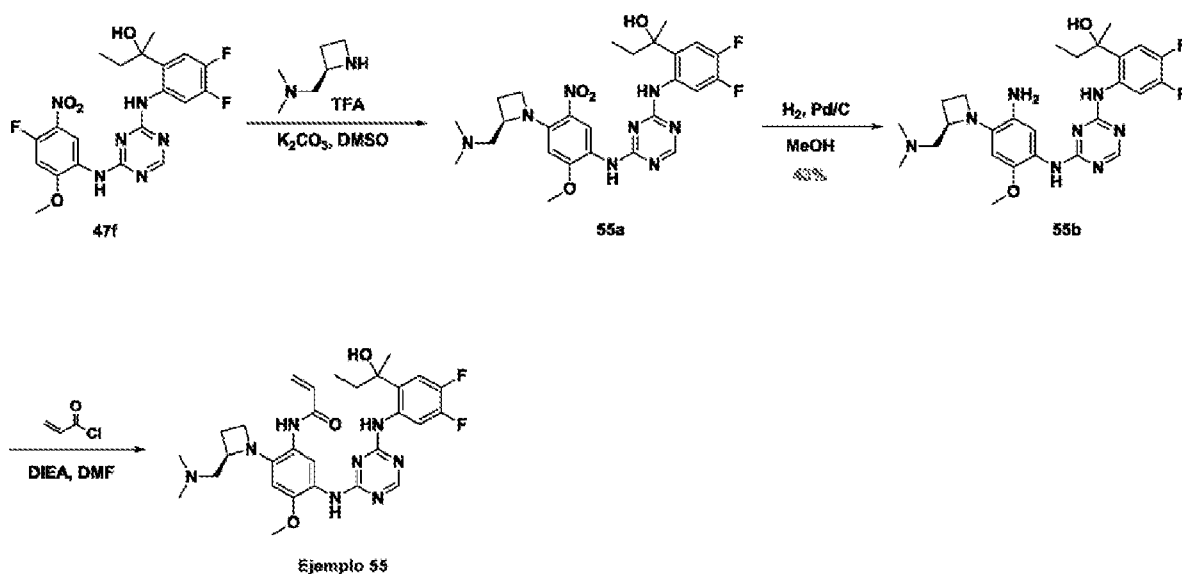
CL-EM: $R_t=4,386$ min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 1/cm (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=601,3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,72$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m)

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,54 (br s, 1H), 9,32 (br s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,59 - 6,52 (m, 1H), 6,34 - 6,26 (m, 2H), 5,76 - 5,68 (m, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (br s, 1H), 3,48 (q, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,60 (br dd, $J=5,6$, 12,8 Hz, 1H), 2,45 - 2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,67 (br s, 6H).

45 Ejemplo 55

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxiбутán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



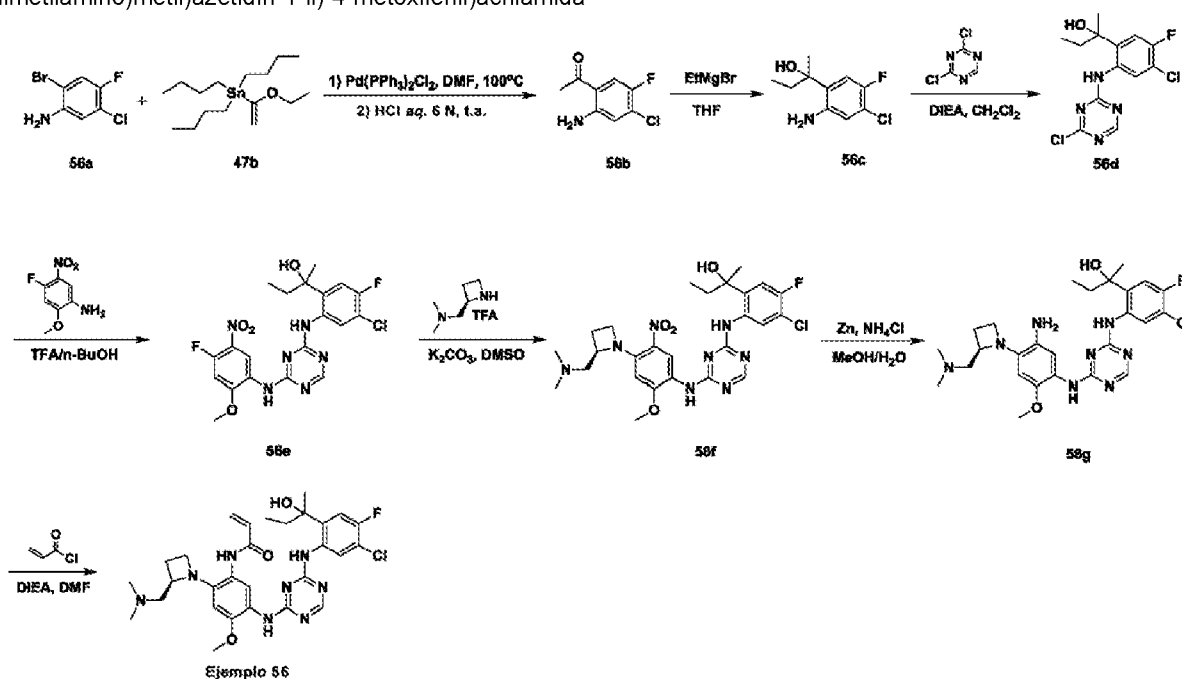
La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 47, proporcionando el Ejemplo 55 en forma de un sólido blanco. CL-EM: $R_t=1,741$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=583,1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=3,49$ min en cromatografía 10-80CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,70 (br s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,39-8,26 (m, 2H), 7,62-7,48 (m, 1H), 6,99 (dd, $J=8,8$ Hz, 12,4 Hz, 1H), 6,61 (br d, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,40-6,26 (m, 2H), 5,80-5,74 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 2,65 (br dd, $J=5,6$ Hz, 13,6 Hz, 1H), 2,49-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,16-1,91 (m, 3H), 1,66 (s, 3H), 0,86 (q, $J=7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 56

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 56b:

A una solución de compuesto 56a (5 g, 22,28 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,0 g, 1,42 mmoles) y compuesto 47b (8,85 g, 24,5 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla se sometió a agitación a 100 °C bajo nitrógeno

durante 12 h; después, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió HCl acuoso (6 M, 8 ml) a la mezcla y se sometió a agitación a 25 °C durante 3 h adicionales. La mezcla se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 % a 10 % de EtOAc en PE (v/v)), proporcionando el compuesto 56b (1,89 g, rendimiento: 45 %).

CL-EM: $R_t=2,071$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=187,9$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 56c:

A una solución amarilla de compuesto 56b (1,69 g, 9,01 mmoles) en THF (20 ml) se añadió EtMgBr (12 mg, 36,03 mmoles) gota a gota bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 19-24 °C durante 3 h. La mezcla se desactivó con solución saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se agruparon con el lote anterior y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 % a 10 % de EtOAc en PE), proporcionando el compuesto 56c (1,1 g, rendimiento: 50 %) en forma de aceite amarillo.

CL-EM: $R_t=1,429$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=199,9$ $[M-H_2O+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,94 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 0,72 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 56d:

A una solución amarilla de compuesto 56c (1,34 g, 6,16 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadió DIEA (1,59 g, 12,31 mmoles) y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1,02 g, 6,77 mmoles) sucesivamente. La solución amarilla resultante se sometió a agitación a 21-29 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 % a 10 % de EtOAc en PE), proporcionando el compuesto 56d (1,28 g, rendimiento: 58 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,922$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=330,7$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,35-10,03 (m, 1H), 8,62-8,44 (m, 1H), 8,35 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,44 (br s, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 0,87 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 56e:

A una mezcla de compuesto 56d (1,28 g, 3,87 mmoles) en n-BuOH/TFA (10 ml/0,1 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (720 mg, 3,87 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 23-29 °C durante 4 h, precipitando un sólido gris. Se recogió el sólido mediante filtración con succión y se secó bajo alto vacío, proporcionando el compuesto 56e (1,07 g, rendimiento: 57,5 %).

CL-EM: $R_t=0,984$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=481,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,46 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,40 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (br d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,72 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 56f:

A una mezcla de compuesto 56e (150 mg, 0,31 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió K_2CO_3 (474 mg, 3,43 mmoles) y sal de TFA de (R)-1-(azetidín-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (1,07 mg, 3,12 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 1 h. Se agrupó la mezcla de reacción con el lote anterior y se vertió en hielo-agua (20 ml); se recogió el sólido precipitado mediante filtración con succión y se lavó con agua (10 ml); después, se secó al vacío, proporcionando el compuesto 7 (160 mg, rendimiento: 79 %).

CL-EM: $R_t=2,003$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=575,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,66 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,45-8,18 (m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 6,93 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,50-2,23 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 0,81 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 56g:

A una solución amarilla de compuesto 56f (160 mg, 0,28 mmoles) en metanol/agua (5 ml/1 ml) se añadió NH₄Cl (89 mg, 1,67 mmoles) y Zn (90 mg, 1,39 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano/metanol=3:1 (v/v) (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 56g (150 mg, rendimiento: 98 %) en forma de un sólido negro.

CL-EM: R_t=2,144 min en cromatografía 0-60AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=545,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (br, s, 1H), 8,30 (br, s, 1H), 8,21 (br, s, 1H), 7,78-7,37 (m, 2H), 6,93 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34-3,20 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 5H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 6H), 0,82-0,77 (m, 3H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 56:

A una solución negra de compuesto 56g (150 mg, 0,27 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió DIEA (71 mg, 0,55 mmoles), seguido de cloruro de acrilóilo (25 mg, 0,27 mmoles) a 0 °C tres veces y se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h. La mezcla se desactivó con 3 gotas de agua y se purificó mediante HPLC prep. directamente (columna: Waters XBridge 150*25, 5 µm; condición: 41 %-61 % de B (A=agua/NH₄HCO₃ 10 mM, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min), proporcionando el Ejemplo 56 (31,9 mg, rendimiento: 19,7 %) en forma de sólido gris; se obtuvieron 11,6 mg y el lote residual de 20,3 mg se purificó adicionalmente mediante separación por CFS.

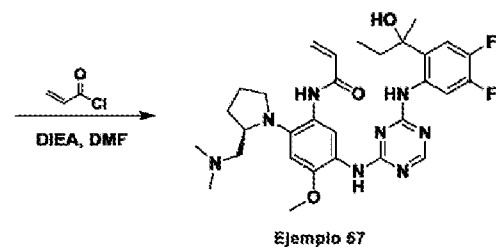
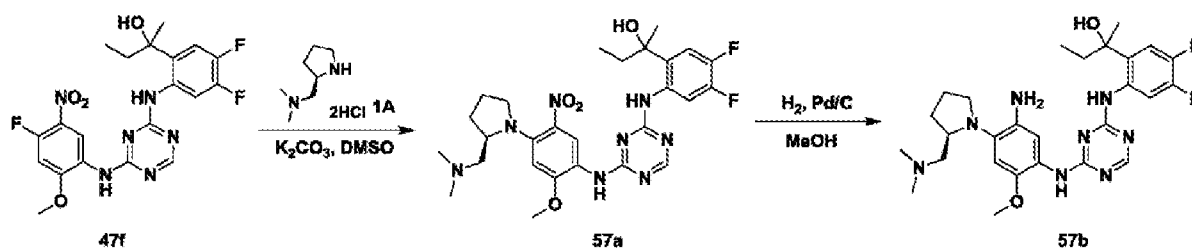
CL-EM: R_t=1,709 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=621,1 [M+Na]⁺.

HPLC: R_t=3,65 min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 µm).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,68 (br s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 8,61-8,25 (m, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,39 (br s, 2H), 5,80 (br s, 1H), 4,41-4,16 (m, 1H), 4,02-3,78 (m, 4H), 3,66-3,45 (m, 1H), 2,83-2,62 (m, 1H), 2,58-2,46 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,21-2,05 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 0,94-0,83 (m, 3H).

Ejemplo 57

N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxitbután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del compuesto 47, proporcionando el compuesto 57 en forma de sólido amarillo pálido.

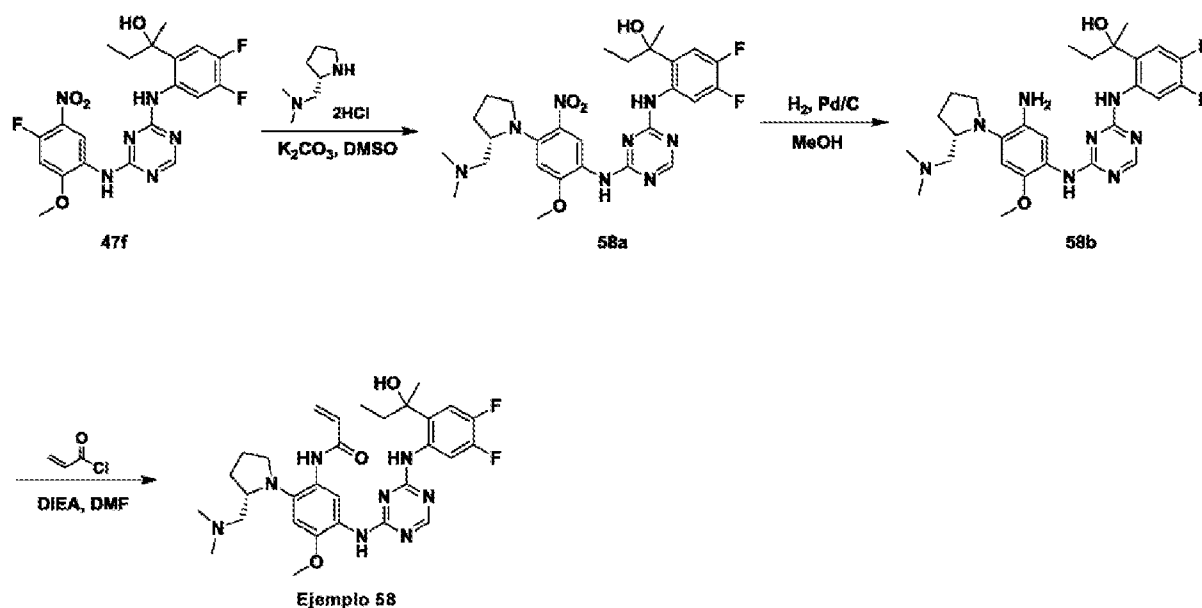
CL-EM: $R_t=1,928$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=597,1$ $[M+H]^+$.

5 HPLC: $R_t=4,09$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,92 (br s, 1H), 10,14-9,97 (m, 1H), 9,95-9,80 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 7,68 (br d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=8,4$ Hz, 12,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (br d, $J=5,2$ Hz, 2H), 6,04-5,63 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,39-3,26 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,13-1,91 (m, 5H), 1,70 (s, 3H), 1,68-1,63 (m, 2H), 0,94-0,84 (m Hz, 3H).

Ejemplo 58

15 N-(5-(4-(4,5-difluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



20 La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 47, proporcionando el Ejemplo 58 en forma de sólido blanco.

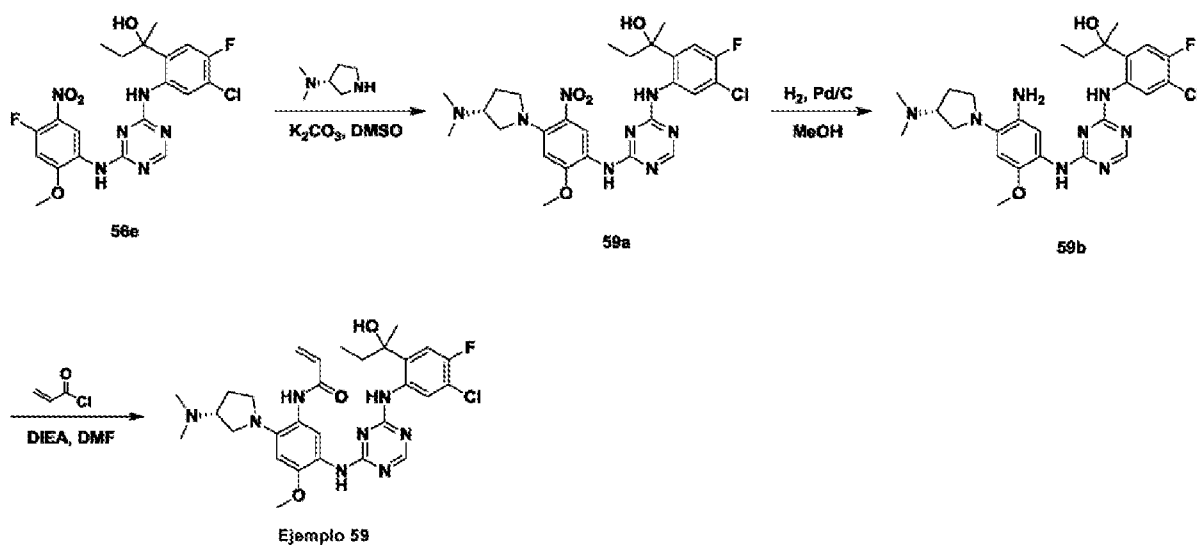
CL-EM: $R_t=1,959$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=619,1$ $[M+Na]^+$.

25 HPLC: $R_t=2,74$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

30 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (br s, 1H), 10,24 - 9,80 (m, 2H), 8,48 - 8,33 (m, 2H), 7,68 (br d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=8,8$, 12,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (br d, $J=4,4$ Hz, 2H), 5,79 - 5,75 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (br d, $J=10,8$ Hz, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 7H), 2,14 - 1,86 (m, 6H), 1,70 (s, 3H), 0,89 (td, $J=7,6$, 12,0 Hz, 3H).

Ejemplo 59

35 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



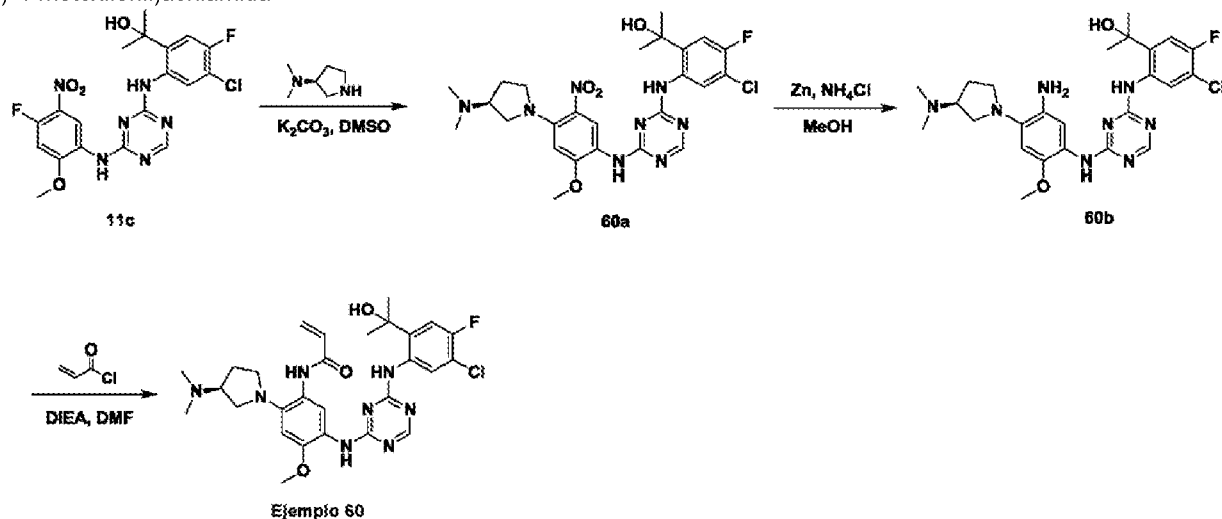
La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 56, proporcionando el Ejemplo 59 en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,713$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=599,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,78 (br s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,01 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,48 - 6,29 (m, 2H), 5,86 - 5,76 (m, 1H), 5,62 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,17 - 3,03 (m, 4H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 0,89 (dt, $J=3,2, 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 60

(S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



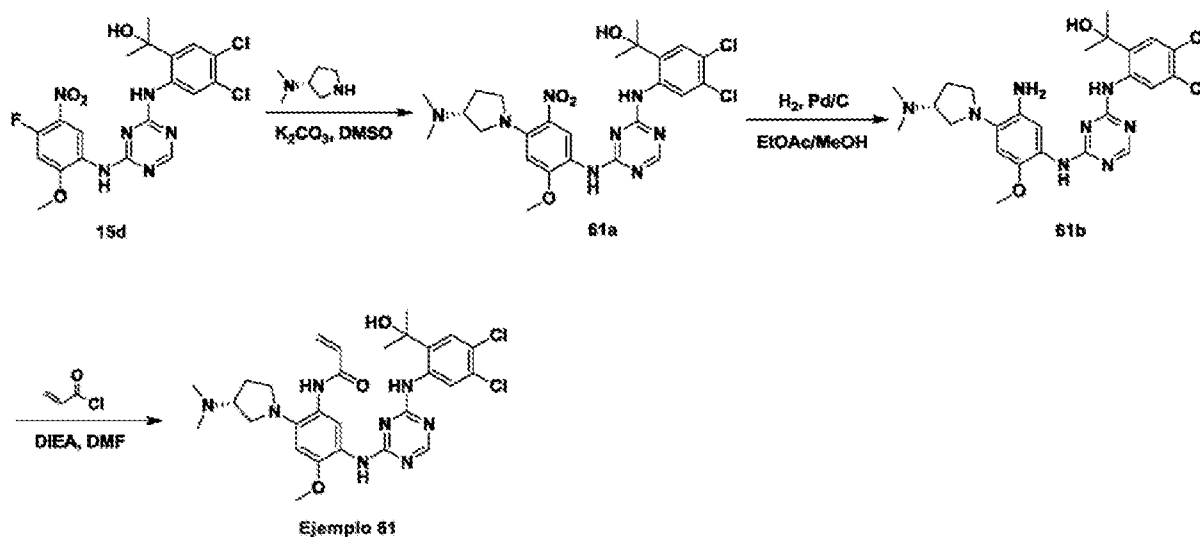
La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 33, proporcionando el Ejemplo 60 en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,568$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=585,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,47 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,08 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,55 - 6,26 (m, 2H), 5,88 (br s, 1H), 5,79 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,20 - 2,99 (m, 4H), 2,90 (quin, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,75 (br s, 6H).

Ejemplo 61

(R)-N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



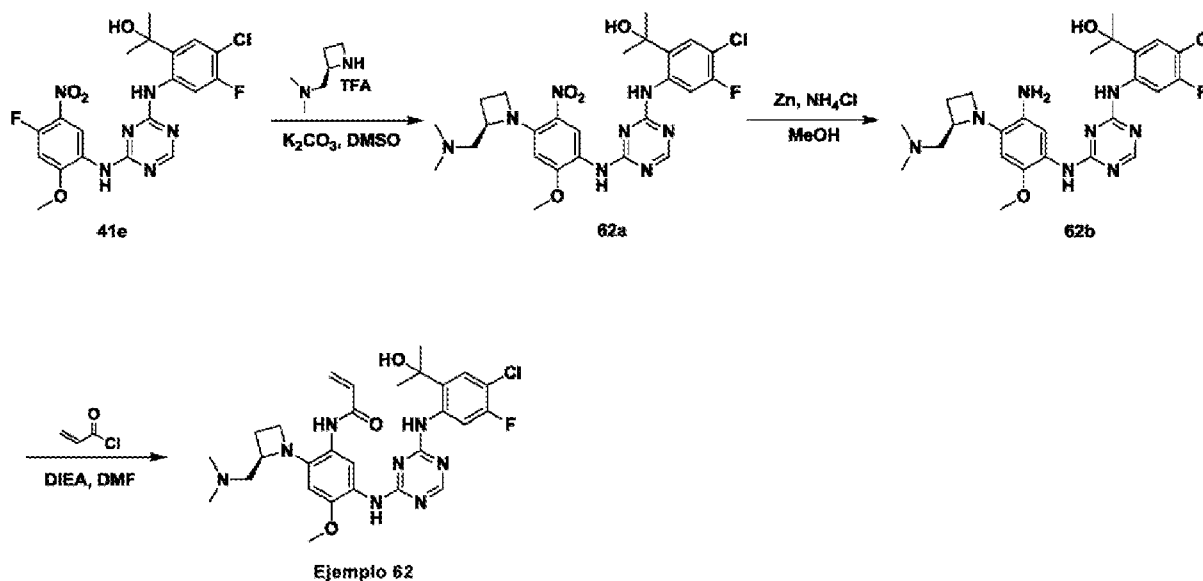
La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 33, proporcionando el Ejemplo 61 en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=2,535$ min en cromatografía 0-60AB_4,0 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=601,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,71 (br s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,39-6,38 (m, 2H), 5,95 - 5,70 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 4H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,78 (s, 6H).

Ejemplo 62

(R)-N-(5-(4-(4-cloro-5-fluoro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 41, proporcionando el Ejemplo 62 en forma de un sólido blanco.

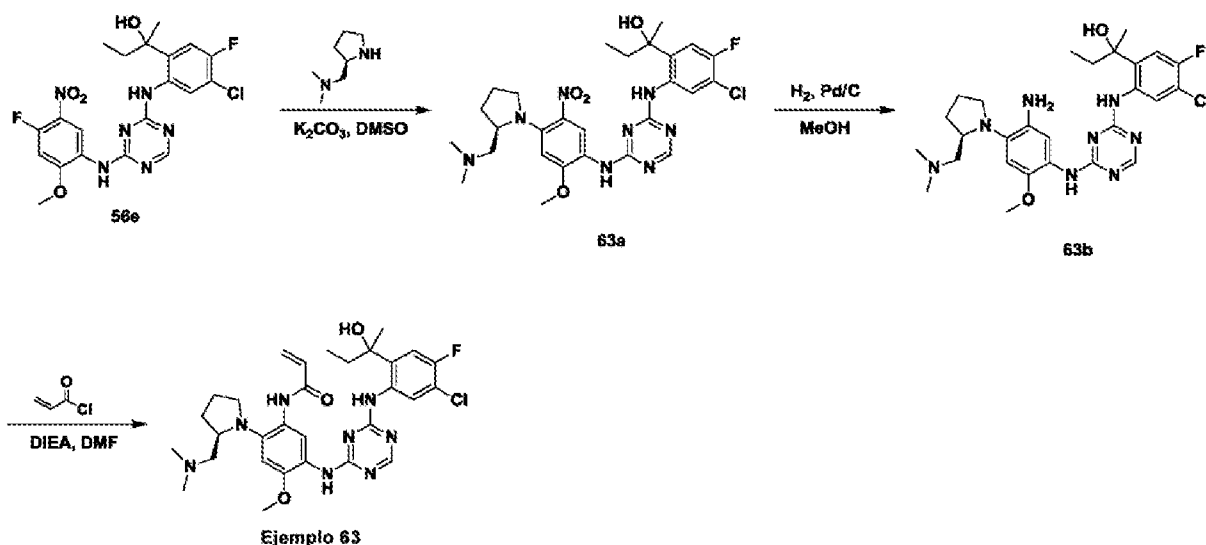
CL-EM: $R_t=1,493$ min en cromatografía 10-80AB_3 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=585,3$ $[M+H]^+$.

5 HPLC: $R_t=3,52$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml.met (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,66 (br s, 1H), 9,50 - 9,19 (m, 1H), 8,93 (br s, 1H), 8,50 - 8,28 (m, 2H), 7,58 (br s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,44 - 6,28 (m, 2H), 5,80 (br d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,58 (q, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,40 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,18 - 2,00 (m, 1H), 1,75 (s, 6H).

10 Ejemplo 63

15 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



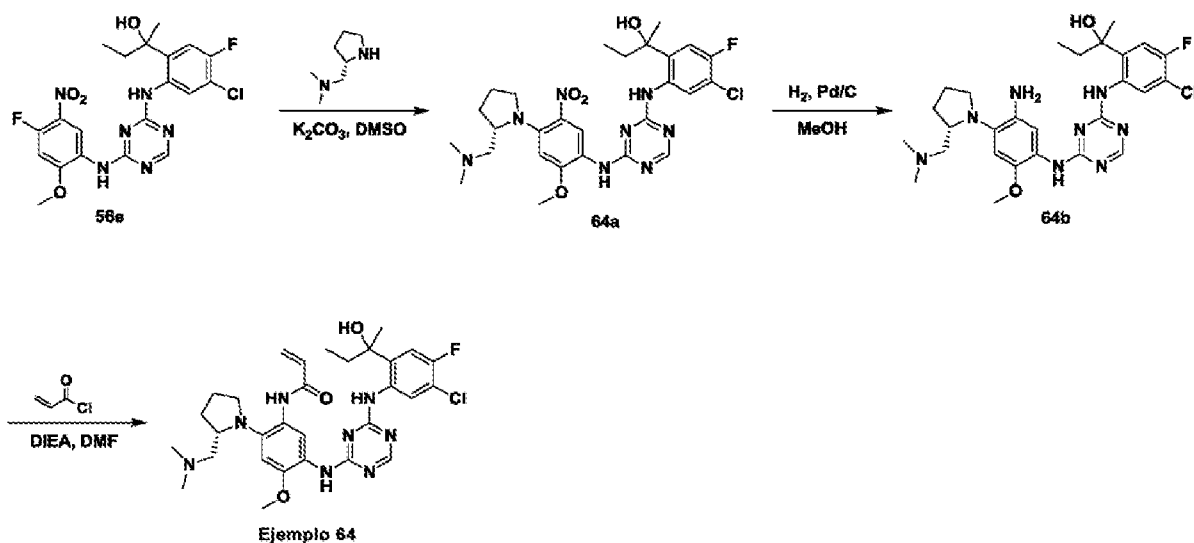
La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 56, proporcionando el Ejemplo 63 en forma de un sólido blanco.

20 CL-EM: $R_t=1,870$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=613,1$ $[M+H]^+$.

25 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,86 (br s, 1H), 10,04 (d, $J=27,6$ Hz, 1H), 9,89 (br d, $J=20,0$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=2,8$, 7,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,35 (br s, 1H), 5,92 (br s, 1H), 5,77 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,37 (dd, $J=7,8$, 12,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 7H), 2,13 - 1,88 (m, 5H), 1,70 (s, 3H), 1,69 - 1,64 (m, 1H), 0,89 (td, $J=7,4$, 20,0 Hz, 3H).

30 Ejemplo 64

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 56, proporcionando el Ejemplo 64 en forma de un sólido amarillo pálido.

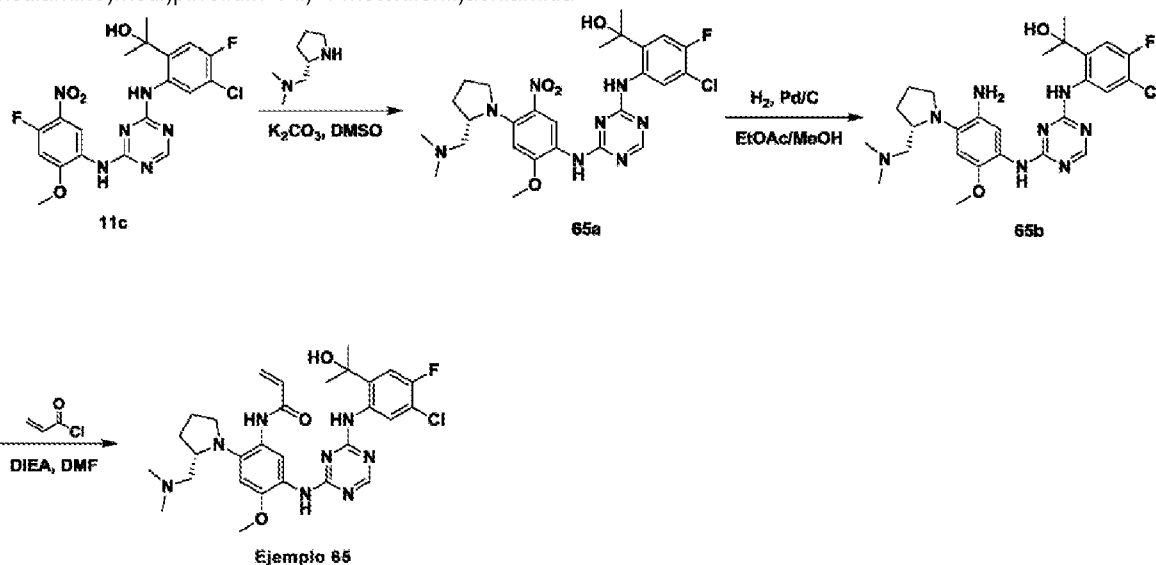
CL-EM: $R_t=1,473$ min en cromatografía 10-80AB_3 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μ m), EM (IEP) $m/z=613,3$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=4,27$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml.met (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,86 (br s, 1H), 10,15 - 9,97 (m, 1H), 9,93-9,79 (m, 1H), 8,53 (br d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,73-7,63 (m, 1H), 7,02 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (br d, $J=5,2$ Hz, 2H), 5,91 (br s, 1H), 5,82 - 5,73 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,97 (q, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 7H), 2,13 - 1,89 (m, 6H), 1,71 (s, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 3H).

Ejemplo 65

(S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



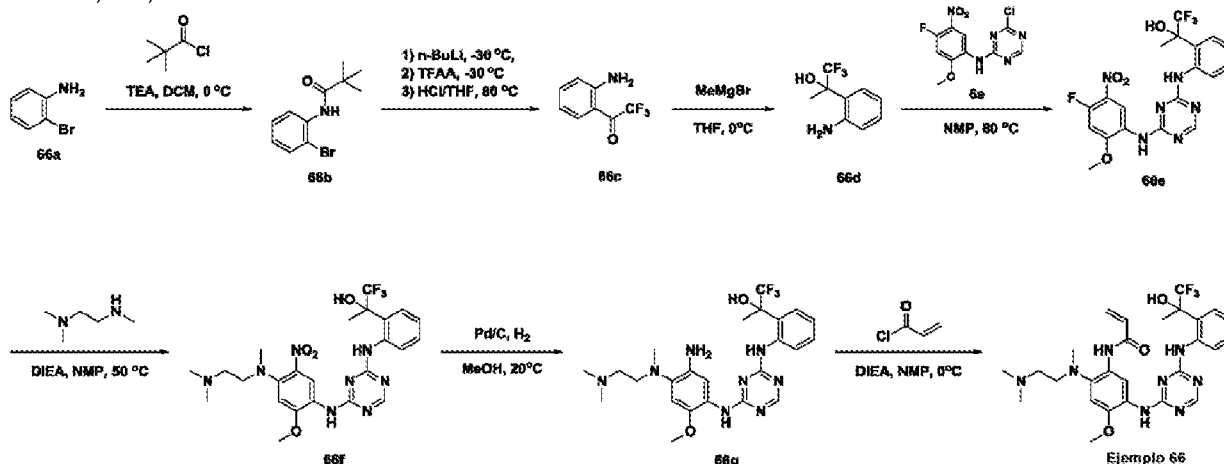
La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 31, proporcionando el Ejemplo 65 en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=2,553$ min en cromatografía 0-60AB_4,0 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=621,0$ $[M+Na]^+$.

RMN ^1H (CDCl_3 400 MHz) δ 10,60 (br s, 1H), 10,09 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,48 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,10 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45 - 6,29 (m, 2H), 6,11 (br s, 1H), 5,85 - 5,73 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,38 - 3,25 (m, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 7H), 2,16 - 1,91 (m, 4H), 1,77 (s, 6H).

Ejemplo 66

N-((2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-(4-(2-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 66b:

A una solución de compuesto 66a (5,0 g, 29 mmoles) y trietilamina (3,82 g, 38 mmoles) en DCM (125 ml) se añadió cloruro de pivalóilo (3,855 g, 32 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM (50 ml x3) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (200 ml x 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice; gradiente de elución de 10 % a 30 % de EtOAc en éter de petróleo (v/v). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 66b (7,271 g, rendimiento: 98 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,44$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=257,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 66c:

A una solución de compuesto 66b (2,0 g, 7,8 mmoles) en THF (46 ml) se añadió n-BuLi (12 ml, 1,6 M en hexano) a -30 °C; la mezcla resultante se sometió a agitación a -30 °C durante 1 h. Se añadió TFAA (2,5 g, 12 mmoles) a -30 °C y después la mezcla se sometió a agitación a 20 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se desactivó con solución de HCl 1 M (32 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 5). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl conc. (20 ml) y THF (20 ml); a continuación, la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 (100 ml) y se extrajo con EA (50 ml x5). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (200 ml x1) y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de EtOAc de 0 % a 30 % en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 66c (863 mg, rendimiento: 58 %) en forma de un aceite marrón.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,4 (br s, 2 H) 6,7 - 6,8 (m, 2 H) 7,3 - 7,4 (m, 1 H) 7,7 - 7,8 (m, 1 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 66d:

A una solución de compuesto 66c (850 mg, 4,5 mmoles) en THF (17 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (7,48 ml, 3 M en THF) a 0 °C. La reacción resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 h. La reacción se desactivó con solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). Los orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de EtOAc de 10 % a 50 % en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 66d (342 mg, rendimiento: 21 %) en forma de un aceite marrón.

CL-EM: $R_t=1,16$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=206,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,7 (s, 3 H) 5,5 (s, 2 H) 6,5 - 6,5 (m, 1 H) 6,6 (dd, $J=7,9$, 1,3 Hz, 1 H) 6,9 (s, 1 H) 7,0 - 7,0 (m, 1 H) 7,1 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 66e:

- 10 Una solución de compuesto 6e (174 mg, 0,58 mmoles) y compuesto 66d (120 mg, 0,58 mmoles) en NMP (1 ml) se selló y calentó a 80 °C durante 40 min. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 5). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de EtOAc de 30 % a 100 % en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 66e (235 mg, rendimiento: 85 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=1,90$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=469,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Procedimiento para la preparación de compuesto 66f:

- 25 Una solución de compuesto 66e (235 mg, 0,50 mmoles), $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -trimetiletano-1,2-diamina (72 mg, 0,70 mmoles) y DIEA (194 mg, 1,5 mmoles) en NMP (3,0 ml) se calentó a 50 °C durante 80 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 5). Los orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de MeOH de 0 % a 10 % en DCM. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 66f (191 mg, rendimiento: 69 %) en forma de un sólido marrón pálido.

- 30 CL-EM: $R_t=1,28$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=551,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 66g:

- 35 Se añadió paladio sobre carbono (37 mg) a una solución de compuesto 66f (95 mg, 0,17 mmoles) en MeOH (10 ml). La reacción resultante se sometió a agitación a 20 °C bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 66 (90 mg, en bruto) en forma de un sólido marrón pálido.

- 40 CL-EM: $R_t=1,19$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=521,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 66:

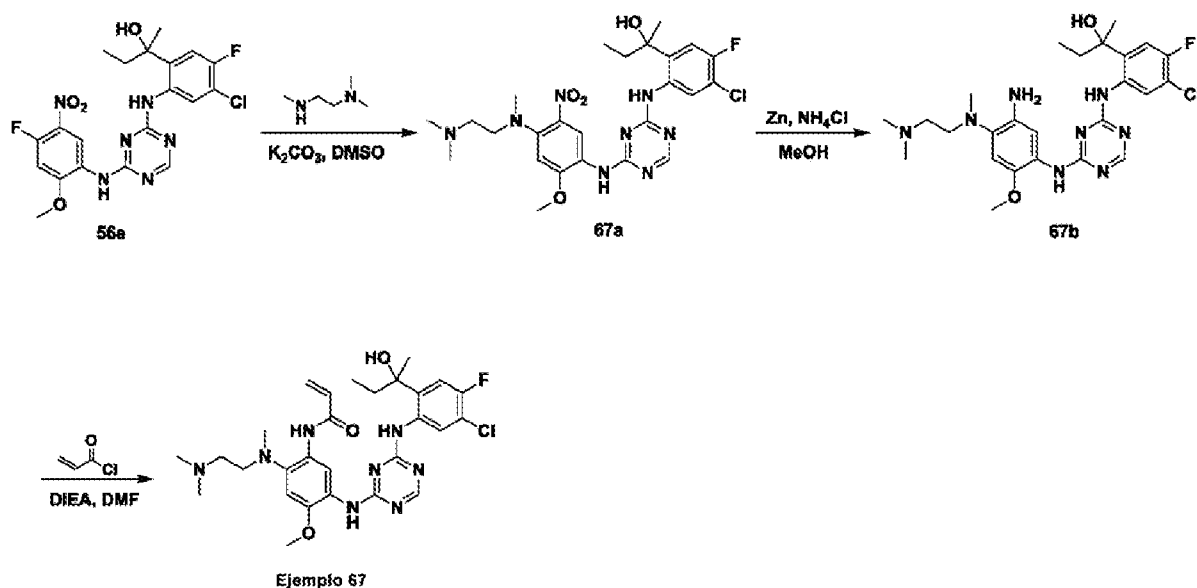
- 45 A una solución de compuesto 66g (90 mg, 0,17 mmoles) y DIEA (67 mg, 0,52 mmoles) en NMP (3 ml) se añadió cloruro de acrililo (21 mg, 0,23 mmoles) en NMP (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. A continuación, la solución se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución de 0 % a 60 % de MeCN en agua (amoníaco al 0,02 %). Se liofilizaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el Ejemplo 66 (23 mg, rendimiento: 23 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

- 50 CL-EM: $R_t=1,24$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=575,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 55 RMN ^1H : (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,8 (br s, 3 H) 2,2 (s, 6 H) 2,3 (br t, $J=5,7$ Hz, 2 H) 2,7 (s, 3 H) 2,9 (br d, $J=5,0$ Hz, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 5,7 (br d, $J=10,7$ Hz, 1 H) 6,2 (br d, $J=17,3$ Hz, 1 H) 6,4 (br dd, $J=16,7$, 10,1 Hz, 1 H) 7,0 (s, 2 H) 7,0 - 7,3 (m, 1 H) 7,3 - 7,4 (m, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 8,2 - 8,4 (m, 1 H) 8,9 (br s, 1 H) 10,1 (br s, 1 H).

Ejemplo 67

- 60 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-R-tiazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 56, proporcionando el Ejemplo 67 en forma de un sólido blanco.

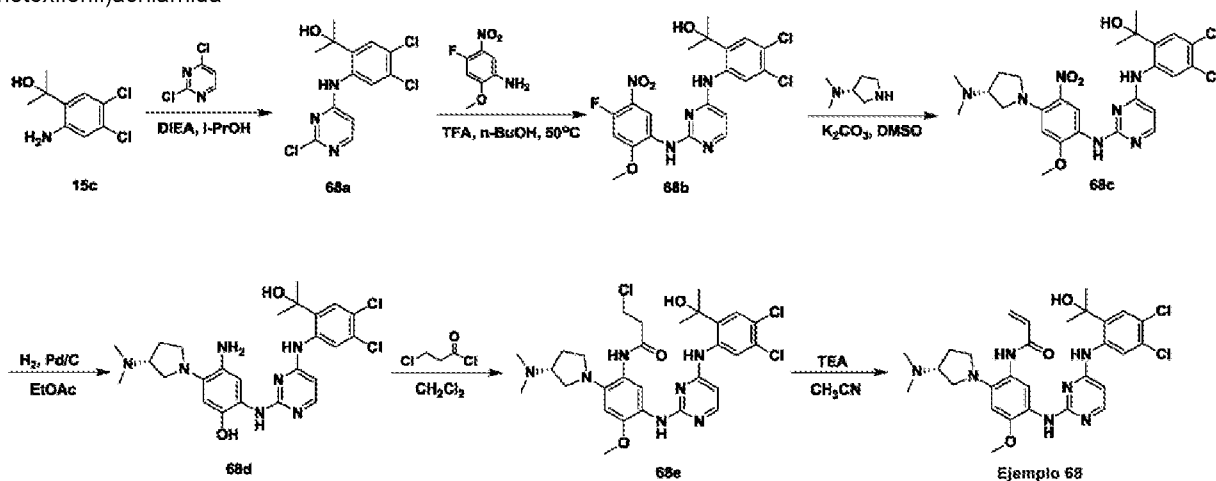
CL-EM: $R_t=1,585$ min en cromatografía 10-80AB_3 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=609,1$ $[M+Na]^+$.

HPLC: $R_t=3,45$ cromatografía 10-80AB_1,2 ml.met (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,84 (br s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 8,52 (br d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,02 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,42 - 6,29 (m, 2H), 5,97 (br s, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 8H), 2,18 - 2,02 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 0,88 (br t, $J=7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 68

(R)-N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxiopropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 68a:

A una solución de compuesto 15c (900 mg, 4,09 mmoles) y DIEA (1,1 g, 8,18 mmoles) en isopropanol (2 ml) se añadió 2,4-dicloropirimidina (730 mg, 4,90 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc al 25-35 % en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 68a (1,1 g, rendimiento: 81 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,883$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=331,8/333,8$ $[M+H]^+$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,74 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 1,58 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 68b:

- 10 A una solución de compuesto 68a (1,1 g, 3,31 mmoles) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (616 mg, 3,31 mmoles) en *n*-BuOH (10 ml) se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción y la torta filtrada se secó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 68b (1,3 g, rendimiento: 81 %) en forma de sólido blanco.

- 15 CL-EM: $R_t=0,807$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=482,0$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

20

Procedimiento para la preparación de compuesto 68c:

- 25 A una solución de compuesto 68b (200 mg, 0,41 mmoles) y K_2CO_3 (113 mg, 0,82 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (56 mg, 0,49 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 16-21 °C durante 12 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (50 ml), precipitando sólido amarillo. Se recogió el sólido y se disolvió con CH_2Cl_2 (20 ml); después, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 68c (200 mg, rendimiento: 85 %) en forma de sólido amarillo.

- 30 CL-EM: $R_t=0,867$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=576,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 68d:

- 35 A una solución de compuesto 68c (200 mg, 0,35 mmoles) en EtOAc (5 ml) se añadió Pd/C (40 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 12-17 °C bajo un balón de H_2 (15 psi) durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 68d (150 mg, rendimiento: 78 %) en forma de sólido amarillo.

- 40 CL-EM: $R_t=0,670$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=546,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,09 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,15 (br d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,05 (br d, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,14 (br s, 1H), 1,90 (br s, 1H), 1,68 (s, 6H).

45

Procedimiento para la preparación de compuesto 68e:

- 50 A una solución de compuesto 68d (150 mg, 0,27 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (35 mg, 0,27 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 5 min, cambiando el color de marrón a amarillo. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x2). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 10 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto 68e (90 mg, rendimiento: 52 %) en forma de sólido blanco.

55

CL-EM: $R_t=0,709$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=636,1/638,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 - 9,43 (m, 2H), 8,63 - 8,45 (m, 1H), 8,11 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,91 (br d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,10 (br s, 4H), 2,91 (br s, 2H), 2,33 (br s, 8H), 2,06 (s, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 6H).

60

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 68:

- 65 A una solución de compuesto 68e (90 mg, 0,14 mmoles) en CH_3CN (3 ml) se añadió TEA (42 mg, 0,42 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida y se purificó mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice (MeOH al 5 % en CH₂Cl₂); los eluyentes se concentraron bajo presión reducida y después se liofilizaron, proporcionando el Ejemplo 68 (33,1 mg, rendimiento: 31 %) en forma de sólido amarillo pálido.

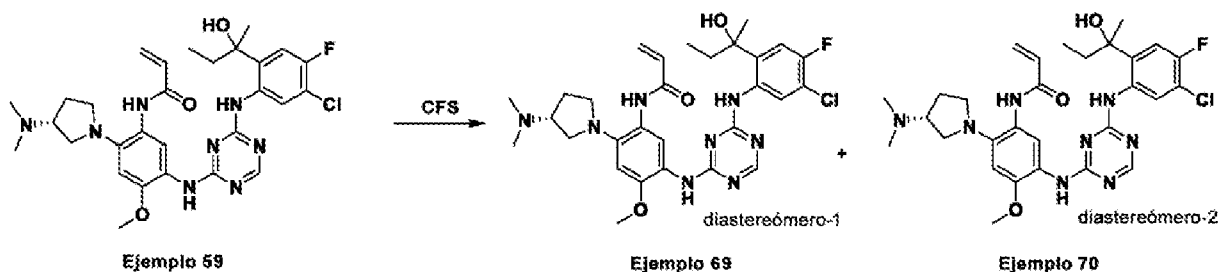
5 CL-EM: R_t =1,589 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z =600,0 [M+H]⁺.

HPLC: R_t =2,42 min en cromatografía 10-80_ab_1,2ML (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,57 (br d, J =11,8 Hz, 2H), 8,04 (d, J =5,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,37 - 6,27 (m, 2H), 5,71 (br d, J =11,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,12 (br d, J =12,8 Hz, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,39 (br s, 6H), 2,15 (br s, 2H), 1,66 (s, 6H).

Ejemplo 69/Ejemplo 70

15 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-((R)-2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida y N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-((S)-2-hidroxibután-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



20 Se separó el Ejemplo 59 (50 mg, 0,0835 mmoles) mediante CFS, proporcionando el Ejemplo 69 (21,0 mg, rendimiento: 42 %) en forma de un sólido blanco y el Ejemplo 70 (24,6 mg, rendimiento: 49,2 %) en forma de un sólido blanco.

25 Ejemplo 69:

CL-EM: R_t =1,840 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z =621,0 [M+Na]⁺.

30 HPLC: R_t =3,88 min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50mm, 5 μ m).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,79 (br s, 1H), 9,69 (br s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,53 (d, J =7,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,01 (d, J =10,8 Hz, 1H), 6,73 (br s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,37 (d, J =16,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J =10,8 Hz, 1H), 5,70 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41 - 3,24 (m, 2H), 3,18 (br s, 1H), 3,07 (dd, J =6,4, 10,0 Hz, 1H), 2,98 (q, J =8,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 2,04 - 1,99 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,88 (t, J =7,6 Hz, 3H).

CFS: R_t =6,855 min en AD-3_IPA(DEA)_5_40_2,5 ml.

Ejemplo 70:

40 CL-EM: R_t =1,850 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z =599,0 [M+H]⁺.

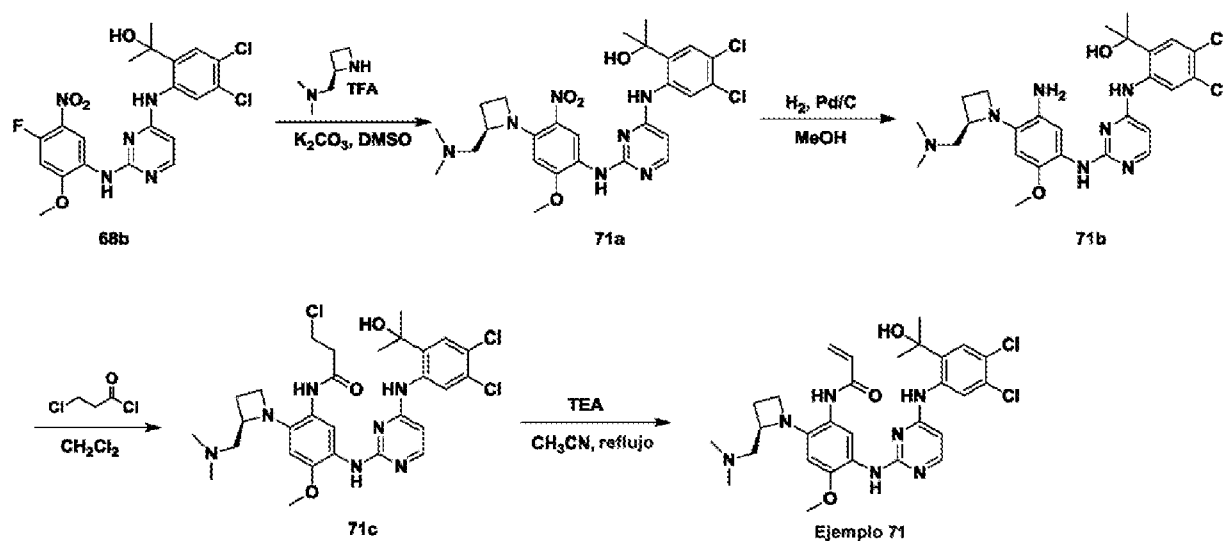
45 HPLC: R_t =3,85 min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,79 (br s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 8,52 (d, J =7,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,01 (d, J =10,8 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (d, J =16,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J =11,2 Hz, 1H), 5,71 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,45 - 3,31 (m, 2H), 3,25 (br s, 1H), 3,06 (dd, J =6,6, 10,4 Hz, 1H), 2,96 (q, J =8,0 Hz, 1H), 2,60 (br s, 6H), 2,35 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,87 (t, J =7,6 Hz, 3H).

CFS: R_t =7,292 min en AD-3_IPA(DEA)_5_40_2,5 ml.

Ejemplo 71

55 (R)-N-(5-(4-(4,5-dicloro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((dimetilamino)metil)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 71a:

- 5 A una solución de compuesto 68b (200 mg, 0,42 mmoles) y K₂CO₃ (1,2 g, 8,4 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió sal TFA de (R)-1-(azetidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (887 mg, 4,2 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H₂O (100 ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación; el sólido precipitado se filtró y la torta de filtración se disolvió con CH₂Cl₂ (45 ml) y, a continuación, se secó y concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna C-18 de fase inversa, eluyendo con MeOH/TFA/H₂O (MeOH en agua de 10 % a 100 %), proporcionando el compuesto 71a (180 mg, rendimiento: 74 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,710 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=576,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 71b:

- 20 A una solución de 71a (180 mg, 0,31 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (40 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H₂ 3 veces y después se sometió a agitación a 15-21°C bajo un balón de H₂ (15 psi) durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 71b (140 mg, rendimiento: 73 %) en forma de un sólido negro.

CL-EM: R_t=0,689 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=546,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 71c:

- 30 A una solución de compuesto 71b (110 mg, 0,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (26 mg, 0,2 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 45 min, cambiando el color de negro a marrón. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron sucesivamente con agua (10 ml x 2) y solución hipersalina (10 ml), se secaron y concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 % a 5 % de MeOH en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 71c (50 mg, rendimiento: 39 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,883 min en cromatografía 10-80AB_2 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=636,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 71:

- 40 A una solución de compuesto 71c (50 mg, 0,078 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se añadió Et₃N (32 mg, 0,31 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 0-5 % en CH₂Cl₂), y después se secó y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 71 (24,1 mg, rendimiento: 51 %) en forma de un sólido blanquecino.

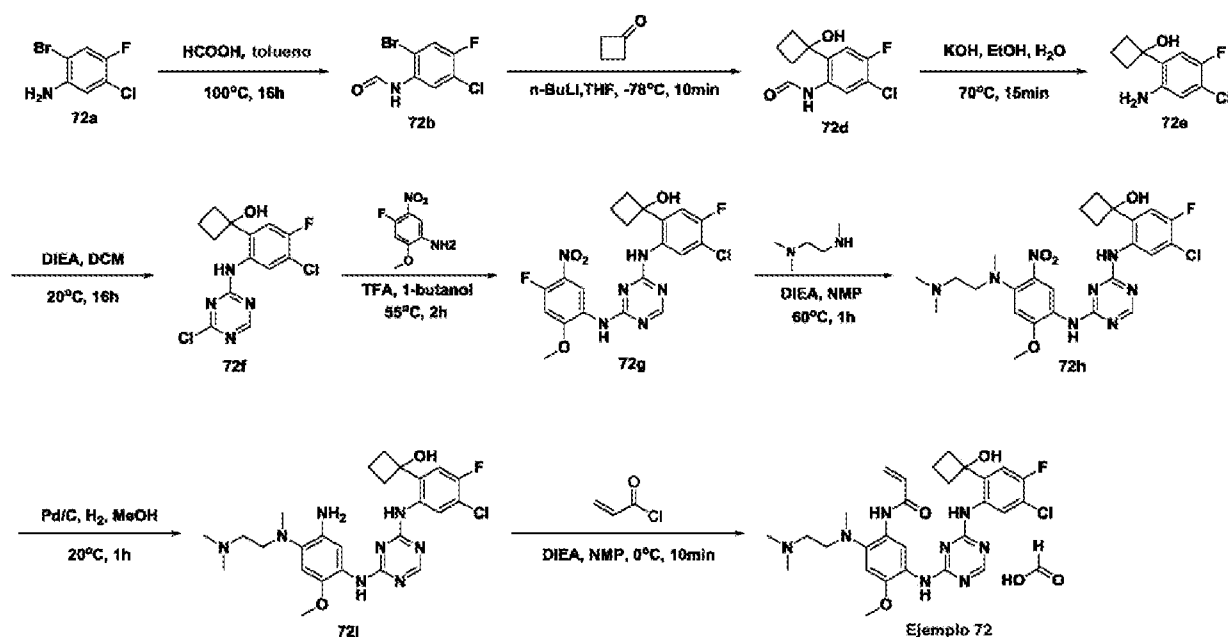
CL-EM: $R_t=1,648$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=600,0$ $[M+H]^+$.

5 HPLC: $R_t=2,42$ min en cromatografía 10-80AB_1,2ML (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,06 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,86-7,55 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,43-6,35 (m, 2H), 5,80 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 5,70-5,43 (m, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,75 (br s, 6H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,71 (s, 6H).

Ejemplo 72

Sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutyl)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 72b:

A una mezcla de compuesto 72a (2,0 g, 9,0 mmoles) en tolueno (15 ml) se añadió ácido fórmico (1,0 g, 22 mmoles) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 8 horas. Se concentró la mezcla al vacío y el producto en bruto se lavó con metanol (10 ml) y después se filtró. Se secó el sólido al vacío, proporcionando el compuesto 72b (1,6 g, rendimiento: 71 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,12$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=252,0$, 254,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 72c:

A una mezcla de compuesto 72b (1,6 g, 6,3 mmoles) se añadió n-BuLi (10 ml, 1,6 M en hexano) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 min, seguido de ciclobutanona (1 g, 14 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a -78°C durante 10 min bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 72c (500 mg, rendimiento: 32 %) en forma de un aceite amarillo.

CL-EM: $R_t=1,06$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=226,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 72d:

A una mezcla de compuesto 72c (500 mg, 2,1 mmoles) en etanol (3 ml) se añadió hidróxido potásico (200 mg, 3,6 mmoles) y agua (2 ml); la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 15 min bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se

concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución entre 5 % y 60 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 72d (320 mg, rendimiento: 72 %) en forma de un sólido amarillo.

- 5 CL-EM: $R_t=1,12$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=198,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 72e:

- 10 A una mezcla de compuesto 72d (302 mg, 1,4 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (300 mg, 2,0 mmoles) y DIEA (300 mg, 2,3 mmoles), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash de sílice; gradiente de elución de 5 % a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 72e (350 mg, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido amarillo.

- 15 CL-EM: $R_t=1,39$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=329,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 72f:

- 20 A una mezcla de compuesto 72e (160 mg, 0,49 mmoles) en 1-butanol (8 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (80 mg, 0,54 mmoles) y TFA (20 mg, 0,21 mmoles); la mezcla resultante se sometió a agitación a 55 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 70 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 72f (150 mg, rendimiento: 64 %) en forma de un sólido amarillo.

- 25 CL-EM: $R_t=1,40$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=479,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 Procedimiento para la preparación de compuesto 72g:

- A una mezcla de compuesto 72f (80 mg, 0,17 mmoles) en NMP (5 ml) se añadió *N,N,N'*-trimetiletilén-diamina (30 mg, 0,29 mmoles) y DIEA (40 mg, 0,31 mmoles), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 60 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 60% de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 72g (70 mg, rendimiento: 75 %) en forma de un sólido amarillo.

- 35 CL-EM: $R_t=1,00$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=560,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 40 Procedimiento para la preparación de compuesto 72h

- A una mezcla de compuesto 72g (70 mg, 0,13 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (20 mg), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 72 h (50 mg, rendimiento: 76 %) en forma de un sólido blanco.

- 45 CL-EM: $R_t=0,92$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=531,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 50 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 72:

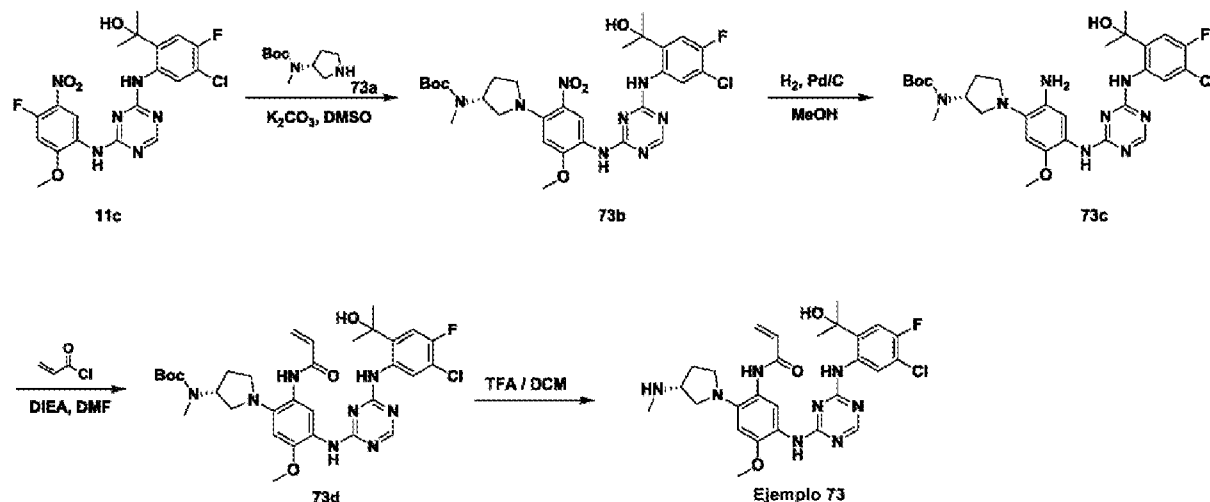
- A una mezcla de compuesto 72h (50 mg, 0,094 mmoles) en NMP (2 ml) se añadió cloruro de acrililoilo (10 mg, 0,11 mmoles) y DIEA (30 mg, 0,23 mmoles) a 0 °C; la solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 10 min. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución de 5 % a 60 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el Ejemplo 72 en forma de sal de ácido fórmico (28 mg, rendimiento: 51 %) en forma de un sólido blanco.

- 60 CL-EM: $R_t=0,97$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=585,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 65 RMN ^1H : (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,46 (br d, $J=7,57$ Hz, 1 H) 1,83 (br s, 1 H) 2,23 - 2,32 (m, 2 H) 2,35 - 2,44 (m, 2 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 3,26 - 3,27 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 5,76 (br d, $J=10,40$ Hz, 1 H) 6,25 (br d, $J=17,34$ Hz, 1 H) 6,52 (br s, 1 H) 6,64 (br dd, $J=17,18$, 10,25 Hz, 1 H) 7,00 (br s, 1 H) 7,40 (br s, 1 H) 8,04 (br s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,81 - 9,22 (m, 2 H) 9,24 - 9,51 (m, 2 H).

Ejemplo 73

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 73b:

- Una solución de compuesto 11c (200 mg, 0,428 mmoles), compuesto 73a (128,71 mg, 0,642 mmoles) y K_2CO_3 (118,4 mg, 0,856 mmoles) en DMSO (2 ml) se sometió a agitación a 85 °C durante 2 h. La reacción se agrupó con el lote anterior y se añadió a H_2O (20 ml) en un baño de hielo-agua bajo agitación; se filtró el sólido precipitado y la torta de filtración se disolvió con CH_2Cl_2 (50 ml), se secó y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 73b (430 mg, rendimiento: 88,6 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=0,873$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=647,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,71 (br s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,08 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,43 - 3,28 (m, 3H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 73c:

- A una solución de compuesto 73b (380 mg, 0,587 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (200 mg). La mezcla resultante se sometió a agitación a 16-21 °C durante 3 h bajo un balón de H_2 (15 psi). Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se agrupó con el lote previo y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 73c (380 mg, rendimiento: 92,7 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,823$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=617,2$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,61 (br s, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,87 - 7,33 (m, 2H), 7,09 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,91 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 - 3,55 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,12 - 3,06 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,48 (s, 9H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 73d:

- A una solución de compuesto 73c (280,0 mg, 0,453 mmoles) y DIEA (87,65 mg, 0,679 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (41,07 mg, 0,453 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con H_2O (0,2 ml); se agrupó con el lote anterior y se purificó mediante cromatografía de columna flash inversa C18 (MeOH y agua), proporcionando el compuesto 73d (114 mg, rendimiento: 27,6 %).

CL-EM: $R_t=0,868$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=671,3$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,55 (br s, 1H), 9,87 (br s, 1H), 8,72 - 8,51 (m, 1H), 8,49 (br d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,42 (s,

1H), 7,66 (br s, 1H), 7,10 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,39 (br s, 2H), 6,02 - 5,63 (m, 2H), 4,71 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

5 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 73:

A una solución de compuesto 73d (94 mg, 0,146 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió TFA (1 ml) a 15-21 °C. A continuación, la mezcla resultante se sometió a agitación a dicha temperatura durante 12 h. La reacción se agrupó con el lote anterior y se purificó mediante HPLC preparativa (instrumento: columna BH: Gemini 150*25 5 μm . Fase móvil A: hidróxido amónico al 0,05 % v/v en agua. Fase móvil B: CH_3CN , caudal: 25 ml/min. Tiempo de gradiente: 7 min. Descripción de perfil: 42 %-72 %), proporcionando el Ejemplo 73 (27,0 mg, rendimiento: 27,8 %) en forma de un sólido blanco.

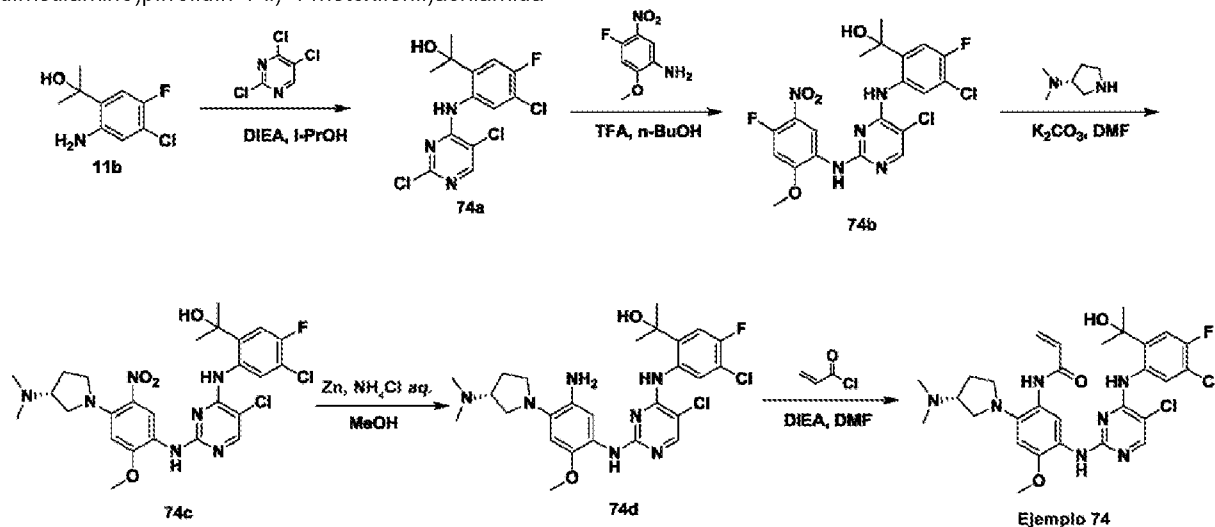
CL-EM: $R_t=1,317$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (A: Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μm ; B: XBridge Shield RP18 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=571,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=3,02$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml.met (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 10,54 (br s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,48 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,09 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,51 - 6,30 (m, 2H), 5,80 (br d, $J=11,4$ Hz, 1H), 6,04 - 5,68 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,76 (s, 6H).

Ejemplo 74

(R)-N-(5-(5-cloro-4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



30 Procedimiento para la preparación de compuesto 74a:

La mezcla de compuesto 11b (350 mg, 1,72 mmoles), 2,4,5-tricloropirimidina (314,5 mg, 1,72 mmoles) y DIEA (444 mg, 3,44 mmoles) en i-PrOH (5 ml) se sometió a agitación a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se agrupó con el lote anterior y se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice dos veces (0 % a 10 % de EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el compuesto 74a (580 mg, rendimiento: 84,6 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL-EM: $R_t=0,870$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=351,8$ $[\text{M}+\text{H}+2]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,09 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,77 (br s, 1H), 1,68 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 74b:

La mezcla de compuesto 74a (500 mg, 1,43 mmoles), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (345 mg, 1,85 mmoles) y TFA (350 μl) en n-BuOH (3,5 ml) se sometió a agitación a 100 °C durante 5 h. La reacción se agrupó con el lote anterior y

seguidamente se filtró; la torta filtrada se lavó con *n*-BuOH (2 ml) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto 74b (560 mg, rendimiento: 71,4 %) en forma de un sólido gris.

5 CL-EM: $R_t=0,836$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=500,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 74c:

10 La mezcla de compuesto 74b (150 mg, 0,3 mmoles), (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina (41,1 mg, 0,36 mmoles) y K_2CO_3 (83,0 mg, 0,6 mmoles) en DMSO (2 ml) se sometió a agitación a 80 °C durante 5 h (suspensión marrón). La reacción se agrupó con el lote anterior y se añadió a H_2O (10 ml), precipitando un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con H_2O (5 ml); se secó en alto vacío, proporcionando el compuesto 74c (220 mg, rendimiento: 92,8 %) en forma de un sólido marrón.

15 CL-EM: $R_t=0,709$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=594,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 74d:

20 La mezcla de compuesto 74c (180 mg, 0,3 mmoles), Zn (98,4 mg, 1,5 mmoles) y NH_4Cl (81 mg, 1,5 mmoles) en $MeOH/H_2O$ (5,0/2,0 ml) se sometió a agitación a 80 °C durante 3 h (suspensión negra). La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (5 ml) sucesivamente; el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml $\times 3$). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de columna en gel de sílice (eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2=10/1$ (v/v)), proporcionando el compuesto 74d (130 mg, rendimiento: 76,0 %) en forma de un sólido gris.

30 CL-EM: $R_t=0,708$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=564,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 74:

35 A la mezcla de compuesto 74d (130 mg, 0,23 mmoles) y DIEA (89,1 mg, 0,69 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (31,0 mg, 0,34 mmoles) gota a gota en un baño de hielo-agua. Después de someter la reacción a agitación a 0-5 °C durante 4 h, se desactivó la solución marrón con $MeOH$ (0,05 ml) y se purificó mediante HPLC prep. directamente [Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; condición: 44-74 % de B (A: amoníaco al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM; B: CH_3CN)], caudal: 30 ml/min Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 74 (32,4 mg, rendimiento: 22,8 %) en forma de un sólido blanco.

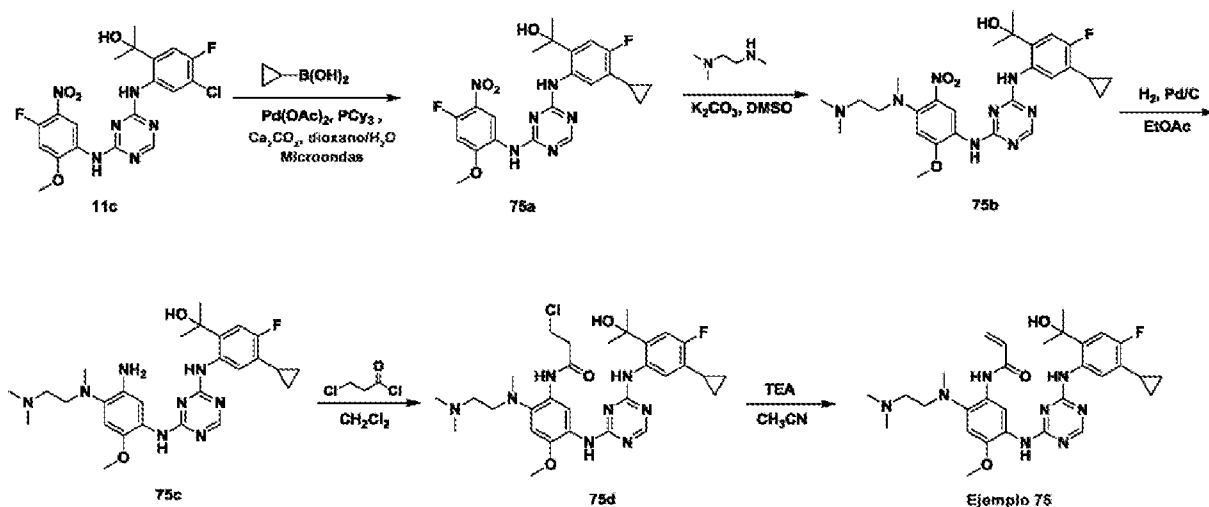
40 CL-EM: $R_t=2,266$ min en cromatografía 0-60AB_4,0 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=618,0$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=5,68$ min en cromatografía 0-60_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

45 RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (br s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 8,46 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,87 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,40 - 6,20 (m, 2H), 5,72 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70 - 3,47 (m, 1H), 3,20 - 3,04 (m, 4H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,61 (d, $J=2,0$ Hz, 6H).

50 Ejemplo 75

N-(5-(4-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 75a:

A una solución de compuesto 11c (500 mg, 1,07 mmoles) en dioxano (10 ml) y H_2O (2 ml) se añadió ácido ciclopropilborónico (229 mg, 2,67 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (168 mg, 0,75 mmoles), PCy_3 (420 mg, 1,50 mmoles) y Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,21 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 1 min y se sometió a agitación a 130 °C bajo microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc =2/1 (v/v)), proporcionando el compuesto 75a (300 mg, rendimiento: 59 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: R_t =0,878 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z =473,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 9,32 (s, 1H), 8,55 - 8,28 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (br d, J =13,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,97 (br d, J =11,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J =12,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,16 (br d, J =7,2 Hz, 1H), 1,69 - 1,64 (m, 6H), 0,96 (br s, 2H), 0,73 (br s, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 75b:

A una solución de compuesto 75a (300 mg, 0,64 mmoles) y K_2CO_3 (177 mg, 1,28 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió N,N',N'' -trimetiletano-1,2-diamina (79 mg, 0,77 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 14-23 °C durante 4 h, cambiando el color de marrón a amarillo profundo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó y concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 5% en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto 75b (200 mg, rendimiento: 56 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: R_t =0,760 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z =555,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 9,47 - 8,93 (m, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,86 - 7,51 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 - 6,88 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,28 (br t, J =7,2 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (br t, J =7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 7H), 1,73 - 1,65 (m, 6H), 1,00-0,90 (m, 4H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 75c:

A una solución de compuesto 75b (200 mg, 0,36 mmoles) en EtOAc (10 ml) se añadió Pd/C (40 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H_2 3 veces y después se sometió a agitación a 12-21 °C bajo un balón de H_2 (15 psi) durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 75c (160 mg, rendimiento: 85 %) en forma de sólido amarillo pálido.

CL-EM: R_t =1,799 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z =525,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 9,12 (s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,06 - 6,90 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 3H), 2,43 (br s, 2H), 2,29 (br s, 6H), 2,10 (br s, 1H), 1,67 (s, 6H), 0,96 (br s, 2H), 0,77 (br s, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 75d:

A una solución de compuesto 75c (160 mg, 0,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (42 mg, 0,33 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0-5 °C durante 30 min, precipitando una cantidad reducida de aceite no disuelto. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 saturado (10 ml) y se sometió a agitación a 15-22 °C durante 30 min, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml $\times 2$). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 5% en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto 75d (150 mg, rendimiento: 81 %) en forma de sólido amarillo pálido.

CL-EM: R_t=0,751 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=615,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (br s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,92 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,98 (br s, 3H), 2,80 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,41 (br s, 8H), 1,74 (s, 6H), 1,03 - 0,94 (m, 2H), 0,82 (br d, J=6,0 Hz, 2H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 75:

A una solución de compuesto 75d (150 mg, 0,24 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se añadió TEA (97 mg, 4,0 eq., 0,96 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25, 5 µm; Condición: 55-85 % de B (A: NH₃·H₂O al 0,05 %; B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 75 (51,6 mg, rendimiento: 43 %) en forma de sólido blanco.

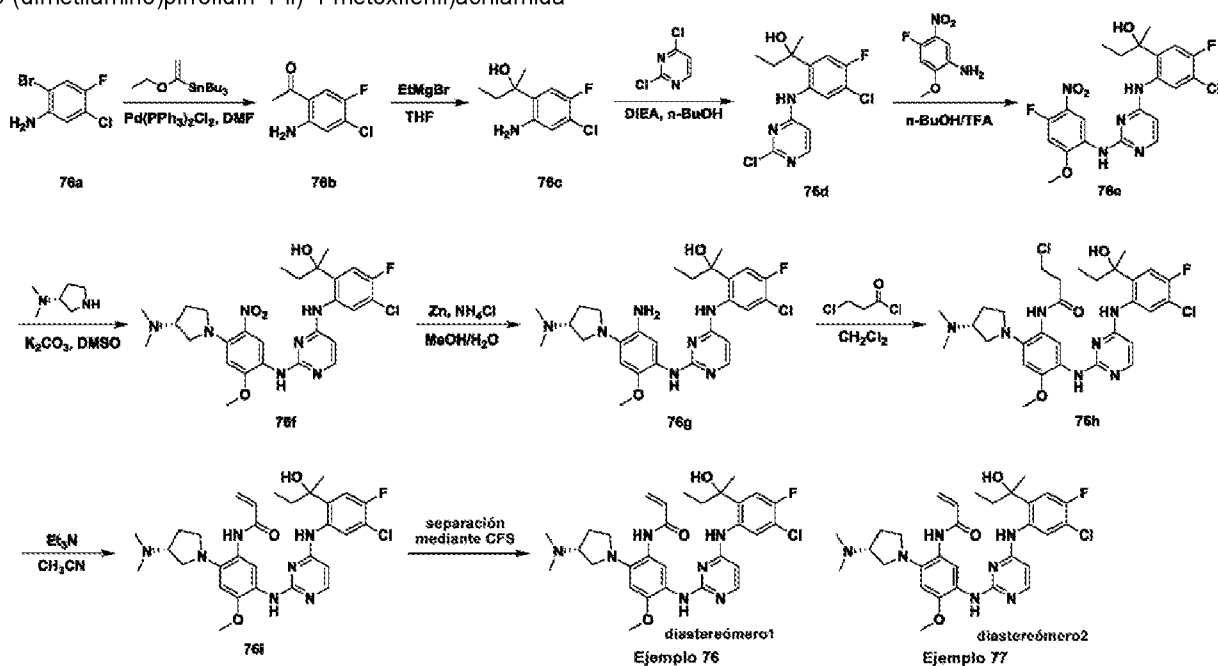
CL-EM: R_t=1,867 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=579,0 [M+H]⁺.

HPLC: R_t = 3,29 min en cromatografía 10-80 ab 1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 10,43 (br s, 2H), 9,98 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,63 (br s, 1H), 6,96 (d, J=11,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,44 - 6,28 (m, 2H), 6,05 (br s, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,91 - 2,84 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 7H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,04 - 0,94 (m, 2H), 0,86 - 0,73 (m, 2H).

Ejemplo 76/Ejemplo 77

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-((R)-2-hidroxiбутán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida y N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-((S)-2-hidroxiбутán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 76b:

A una solución de compuesto 76a (5,0 g, 22,28 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,0 g, 1,42 mmoles) y tributil(1-etoxivinil)estaño (8,85 g, 24,51 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se sometió a agitación a 110 °C bajo nitrógeno durante 12 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con HCl acuoso (6 M, 10 ml) y se sometió a agitación a 25 °C durante 4 h adicionales. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con una solución de KF (al 20 %, 100 ml x2) y solución hipersalina (100 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando un producto en bruto negro, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 % a 5 % de acetato de etilo en PE), proporcionando el compuesto 76b (1,7 g, rendimiento: 40,6 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=2,030$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=187,9$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 76e:

A una solución amarilla de compuesto 76b (1,7 g, 9,06 mmoles) en THF (20 ml) se añadió EtMgBr (12 mg, 36,25 mmoles) gota a gota bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 19-21 °C durante 2 h. La mezcla se desactivó con solución saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 % a 10 % de EtOAc en PE (v/v)), proporcionando el compuesto 76c (1,2 g, rendimiento: 60,8 %) en forma de aceite amarillo.

CL-EM: $R_t=0,758$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=199,8$ $[M-H_2O+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,76 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,53 (brs, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 76d:

A una solución amarillo pálido de compuesto 76c (1,0 g, 4,59 mmoles) en n-BuOH (15 ml) se añadió DIEA (1,19 g, 9,19 mmoles) y 2,4-dicloropirimidina (753 mg, 5,05 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 120 °C durante 10 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0 % a 20 % de EtOAc en PE), proporcionando el compuesto 76d (780 mg, rendimiento: 51,5 %) en forma de sólido amarillo pálido.

CL-EM: $R_t=0,872$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=330,0$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,81 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 0,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 76e:

A una mezcla de compuesto 76d (700 mg, 2,12 mmoles) en n-BuOH/TFA (5 ml/0,05 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (415 mg, 2,23 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50°C durante 3 h y a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, precipitando un sólido gris; se recogió el sólido mediante filtración con succión y seguidamente se secó al vacío, proporcionando el compuesto 76e (680 mg, rendimiento: 62,9 %) en forma de sólido gris.

CL-EM: $R_t=0,755$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=480,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (br s, 1H), 8,60-8,47 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 6,47 (br, s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 76f:

A una solución naranja de compuesto 76e (160 mg, 0,33 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió K_2CO_3 (92 mg, 0,67 mmoles) y (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina (46 mg, 0,40 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (30 ml) y precipitó un sólido naranja; se separó mediante filtración con succión y se secó al vacío, proporcionando el compuesto 76f (130 mg, rendimiento: 68,6 %).

CL-EM: $R_t=0,674$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=574,1$ $[M+H]^+$.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,06 (dd, *J* = 6,0, 3,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 6H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 76g:

A una mezcla de compuesto 76f (200 mg, 0,36 mmoles) en metanol/agua (5 ml/1 ml) se añadió Zn (114 mg, 1,74 mmoles) y NH₄Cl (186 mg, 3,48 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 90 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano/metanol (3/1, 20 ml x4). Las capas orgánicas agrupadas se secaron y se concentraron, proporcionando el compuesto 76g (220 mg, rendimiento: 95 %) en forma de sólido negro.

CL-EM: R_t=1,345 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=544,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 76h:

A una solución marrón de compuesto 76g (200 mg, 0,31 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (40 mg, 0,31 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 5-10 °C en un baño de hielo durante 1 h. La mezcla se desactivó con solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 76h (200 mg, rendimiento: 86 %) en forma de goma marrón.

CL-EM: R_t=0,715 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=634,5 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 9,31 (br, s, 1H), 8,49 (br, s, 1H), 8,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,84-3,75 (m, 5H), 3,12-2,92 (m, 4H), 2,88-2,76 (m, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,19-1,17 (m, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 76i:

A una mezcla marrón de compuesto 76h (200 mg, 0,27 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se añadió Et₃N (81 mg, 0,80 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25, 5 μm; condición: 42 %-62 % de B (A=agua/NH₄HCO₃ 10 mM, B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min) y después se liofilizó, proporcionando el compuesto 76i (73,2 mg, rendimiento: 44,7 %) en forma de sólido amarillo. Se purificó adicionalmente mediante separación por CFS.

CL-EM: R_t=1,595 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=597,9 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=4,12 min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50mm, 5 μm).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,53 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,69-6,48 (m, 2H), 6,35-6,34 (m, 2H), 5,70 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,42 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,28-2,84 (m, 5H), 2,44 (s, 6H), 2,23-2,09 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

CFS quiral: R_t=6,233 min y 6,903 min en IC-3_MeOH(DEA)_40_2,5 ml.

Procedimiento para la preparación de los Ejemplos 76 y 77:

Se separó el compuesto 76i (73,2 mg) mediante CFS (columna: DAICEL CHIRALPAK IC 250 mm * 30 mm, 5 μm, condición: 40 % de B (A: CO₂, B: amoníaco al 0,1 %/metanol), caudal: 60 ml/min), proporcionando el Ejemplo 76 (13,5 mg, rendimiento: 18,4 %) y el Ejemplo 77 (18,2 mg, rendimiento: 24,9 %) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 76:

CL-EM: R_t=1,588 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=598,0 [M+H]⁺.

HPLC: $R_t=4,15$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50mm, 5 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,55 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,42-6,32 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,35 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,13-2,95 (m, 4H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CFS quirál: $R_t=6,292$ min en IC -3_MeOH(DEA)_40_2,5 ml.

Ejemplo 77:

CL-EM: $R_t=1,599$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=597,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

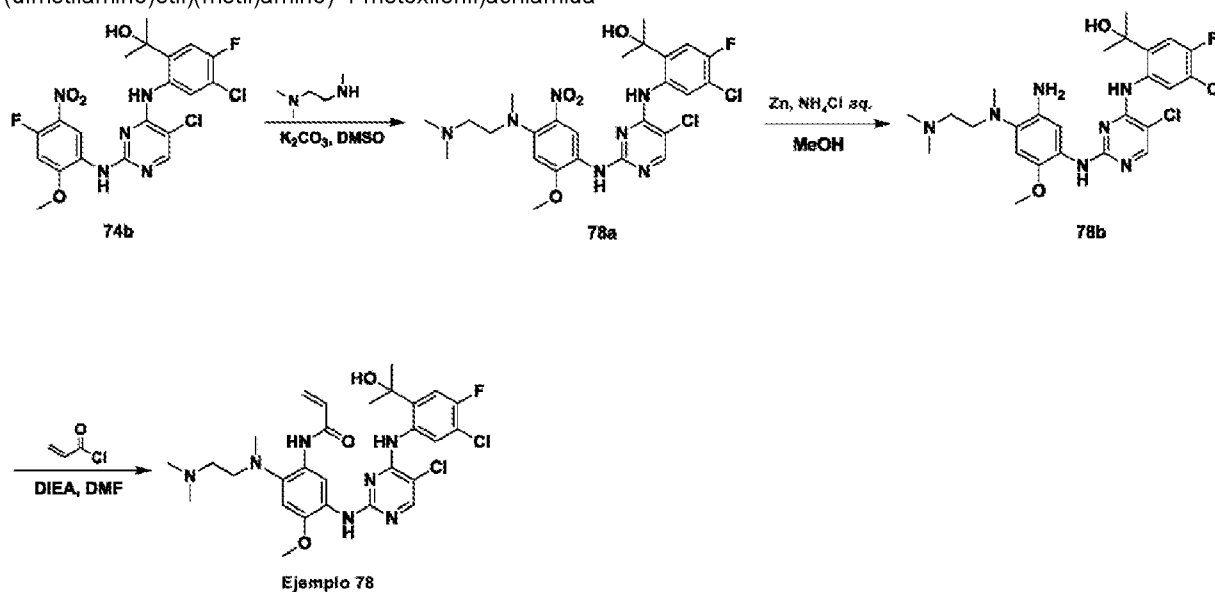
HPLC: $R_t=4,14$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μ m).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,48-6,35 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,38 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CFS quirál: $R_t=6,980$ min en IC -3_MeOH(DEA)_40_2,5 ml.

Ejemplo 78

N-(5-(5-cloro-4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 74, proporcionando el Ejemplo 78 en forma de un sólido blanco.

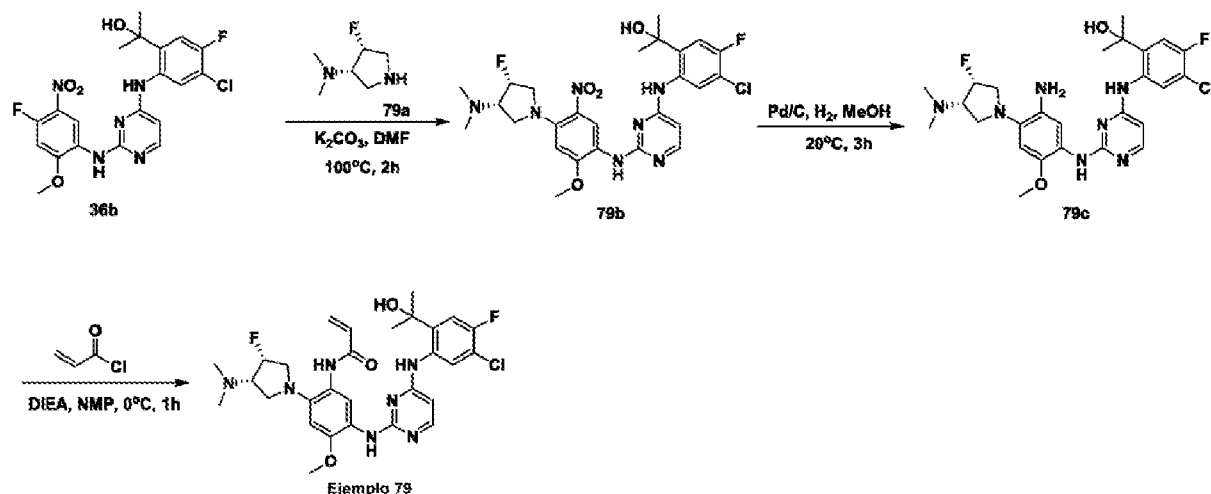
CL-EM: $R_t=1,336$ min en cromatografía 10-80AB_3 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μ m), EM (IEP) $m/z=606,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=3,13$ min en cromatografía 10-80_AB_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m)

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (br s, 1H), 9,66 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,44 (br d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,43 - 6,17 (m, 2H), 5,69 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78-3,66 (m, 1H), 2,88 (br s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 8H), 1,60 (s, 6H).

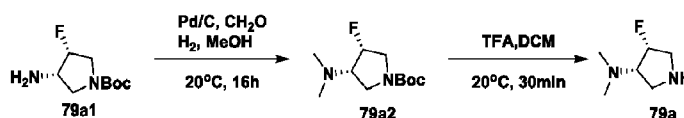
Ejemplo 79

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



5

Procedimiento para la preparación de compuesto 79a:



10 A una mezcla de compuesto 79a1 (120 mg, 0,59 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió paladio sobre carbono (40 mg) y formaldehído (0,3 ml, solución acuosa al 37 %); la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 79a2 (120 mg, rendimiento: 88 %) en forma de un sólido blanco.

15 CL-EM: Rt=1,10 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z =233,2 [M+H]⁺.

20 A una mezcla de compuesto 79a2 (120 mg, 0,52 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml); la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 30 min. A continuación, se concentró la mezcla al vacío y se diluyó con agua (2 ml). Se liofilizó la mezcla, proporcionando el compuesto 79a (110 mg, rendimiento: 86 %) en forma de un sólido blanco (sal de TFA).

25 CL-EM: Rt=0,27 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z =133,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 79b:

30 A una mezcla de compuesto 79a (40 mg, 0,30 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió compuesto 36b (100 mg, 0,21 mmoles) y carbonato potásico (90 mg, 0,65 mmoles) y la mezcla resultante se sometió a agitación a 100 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 50 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 79b (95 mg, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido naranja.

35 CL-EM: Rt=0,64 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z =578,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 79c:

40 A una mezcla de compuesto 79b (95 mg, 0,16 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (30 mg) y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 20 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 79c (75 mg, rendimiento: 83 %) en forma de un sólido blanco.

45 CL-EM: Rt=0,99 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z =548,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 79:

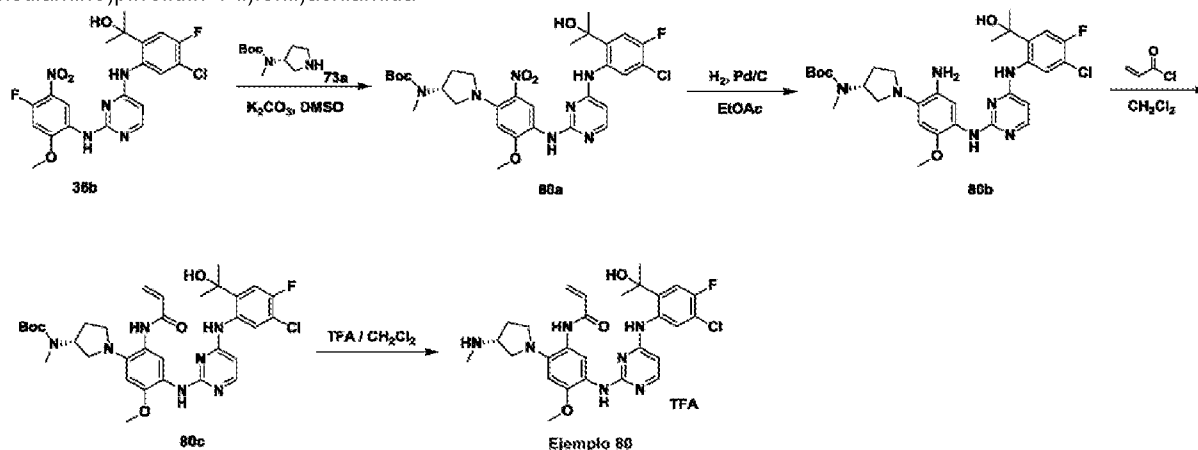
A una mezcla de compuesto 79c (70 mg, 0,13 mmoles) en NMP (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (12 mg, 0,13 mmoles) y DIEA (40 mg, 0,31 mmoles) a 0 °C, y la solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución de 5 % a 60 % de CH₃CN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 79 (22 mg, rendimiento: 29 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: R_t=1,31 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l)), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=602,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,49 (s, 6 H) 2,24 (s, 6 H) 2,53 - 2,65 (m, 1 H) 3,21 - 3,33 (m, 2 H) 3,41 - 3,45 (m, 1 H) 3,64 - 3,78 (m, 1 H) 3,80 (s, 3H) 5,17 - 5,35 (m, 1 H) 5,68 (dd, J=10,25, 1,73 Hz, 1 H) 6,05 (d, J=5,67 Hz, 1 H) 6,12 - 6,23 (m, 2 H) 6,39 - 6,55 (m, 2 H) 7,29 (d, J=11,03 Hz, 1 H) 7,47 (br s, 1 H) 7,82 (br s, 1 H) 7,95 (d, J=5,67 Hz, 1 H) 8,14 (br d, J=7,25 Hz, 1 H) 9,34 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 80

Sal de TFA de (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(3-(metilamino)pirrolidín-1-il)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 80a:

A una solución de compuesto 36b (300 mg, 0,644 mmoles) y K₂CO₃ (178 mg, 1,29 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió compuesto 73a (155 mg, 0,644 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 2 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (20 ml) bajo agitación y precipitó un sólido amarillo. Se recogió mediante filtración el sólido precipitado y seguidamente se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml); después, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 80a (380 mg, rendimiento: 71 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,800 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=646,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 80b:

A una solución de compuesto 80a (350 mg, 0,542 mmoles) en EtOAc (5 ml) se añadió Pd/C (200 mg, 10 % en húmedo). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H₂ 3 veces y a continuación se sometió a agitación a 13-20 °C bajo un balón de H₂ (15 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 80b (300 mg, rendimiento: 70 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

CL-EM: R_t=0,758 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=616,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 80c:

A una solución de compuesto 80b (300 mg, 0,377 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió cloruro de acrililo (47,9 mg, 0,377 mmoles) gota a gota en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0-5 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (5 ml) y se sometió a agitación a 12-17 °C durante 2 h, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml × 2). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se

concentraron bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (8 % de MeOH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto 80c (200 mg, rendimiento: 60 %) en forma de un sólido amarillo.

5 CL-EM: $R_t=0,825$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 (Agilent Pursit 5 C18, 20*2,0 mm), EM (IEP) $m/z=670,5$ [M+H]⁺.

10 RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 9,68 - 9,56 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,01 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,08 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,32 - 6,26 (m, 2H), 5,74 - 5,65 (m, 1H), 4,68 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,63 (s, 8H), 1,40 (s, 9H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 80:

15 A una solución de compuesto 80c (200 mg, 2,12 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TFA (1,57 g, 21,2 mmoles) a 0 °C. La mezcla se sometió a agitación a 18-22 °C durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de aceite marrón, que se purificó mediante HPLC preparativa (instrumento: columna BH: Gemini 150*25, 5 μ m. Fase móvil A: hidróxido amónico al 0,05 % v/v en agua. Fase móvil B: DMF; caudal: 25 ml/min. Tiempo de gradiente: 7 min. Descripción de perfil: 42 %-72 %), proporcionando el Ejemplo 80 en forma de sal de TFA (90 mg, rendimiento: 78 %) en forma de un sólido amarillo.

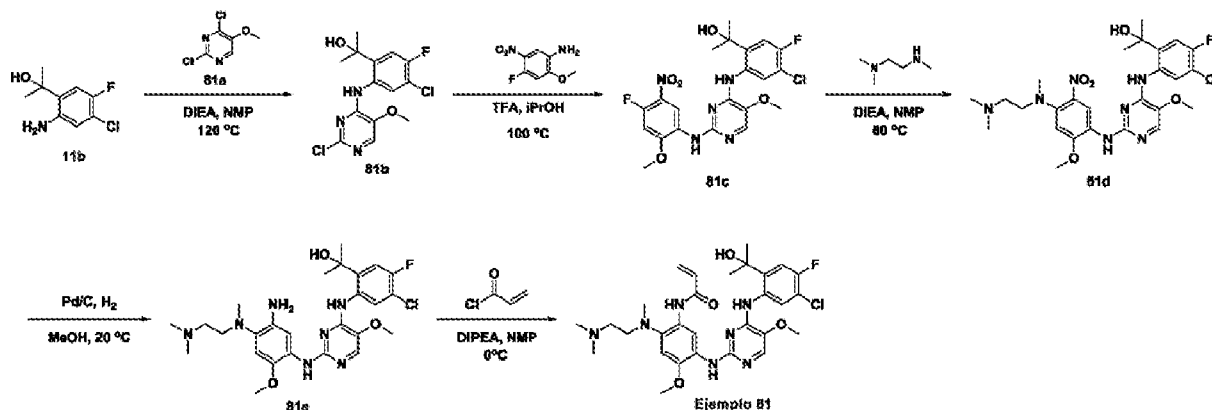
CL-EM: $R_t=1,455$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=570,1$ [M+H]⁺.

25 HPLC: $R_t=2,15$ min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 μ m)

30 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (br s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 7,90 (br s, 2H), 7,68 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,55 (dd, $J=10,4$ Hz, 17,2 Hz, 1H), 6,43 (br s, 1H), 6,28-6,01 (m, 2H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 4H), 3,39-3,25 (m, 3H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 81

35 N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-5-metoxipirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 81b:

40 Una solución de compuesto 81a (200 mg, 1,1 mmoles), compuesto 11b (240 mg, 1,2 mmoles) y DIEA (434 mg, 3,4 mmoles) en NMP (6 ml) se selló y calentó a 120 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (20 ml X 5). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 30 % a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 81g (50 mg, rendimiento: 13 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

CL-EM: $R_t=1,53$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=346,1$ [M+H]⁺.

50 RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,5 (s, 6 H) 3,9 (s, 3 H) 6,4 (s, 1 H) 7,3 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H) 8,0 (s, 1 H) 8,5 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 10,8 (s, 1 H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 81c:

Una solución de compuesto 81b (47 mg, 0,14 mmoles), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (28 mg, 0,15 mmoles) y TFA (15 mg, 0,136 mmoles) en propán-2-ol (2,0 ml) se selló y se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 0 % a 10 % de MeOH en DCM. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 81c (67 mg, rendimiento: 79 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=1,20$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=496,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 81d:

Una solución de compuesto 81c (67 mg, 0,14 mmoles), N',N',N'' -trimetiletano-1,2-diamina (28 mg, 0,27 mmoles) y DIEA (52 mg, 0,41 mmoles) en NMP (0,6 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (10 ml X 5). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 0 % a 10 % de MeOH en DCM. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 81d (30 mg, rendimiento: 38 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=1,46$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=578,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 81e:

Se añadió paladio sobre carbono (11 mg) a una solución de compuesto 81d (30 mg, 0,050 mmoles) en MeOH (5 ml). La reacción se sometió a agitación a 20 °C durante 30 min bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y se evaporó el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 81e (22 mg, en bruto) en forma de un sólido marrón pálido.

CL-EM: $R_t=1,22$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=548,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 81:

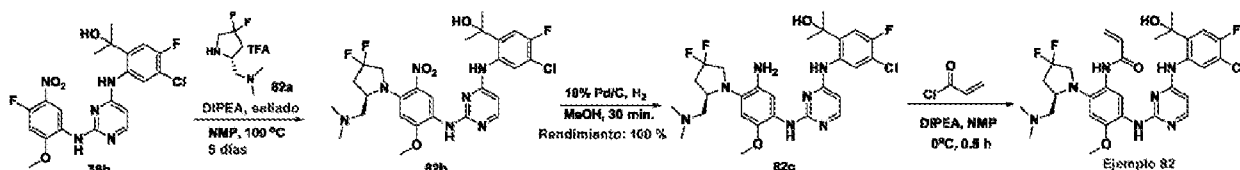
A una solución de compuesto 81e (22 mg, 0,04 mmoles) y DIEA (16 mg, 0,12 mmoles) en NMP (0,8 ml) se añadió una solución de cloruro de acrilóilo (21 mg, 0,23 mmoles) en NMP (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La solución se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución de 0 % a 80 % de MeCN en agua (amoníaco al 0,02 %). Se liofilizaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el Ejemplo 81 (3,8 mg, rendimiento: 16 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL-EM: $R_t=1,34$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=602,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

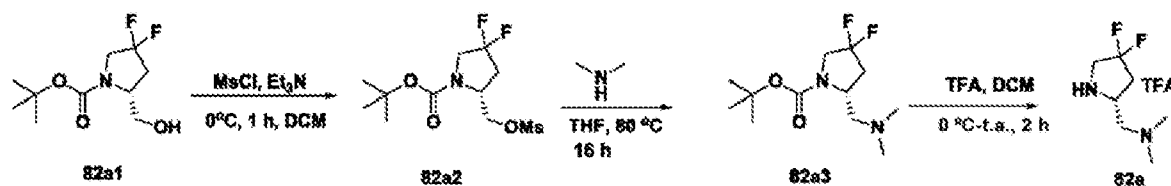
RMN ^1H : (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,5 (s, 6 H) 2,2 (s, 6 H) 2,3 (br t, $J=5,7$ Hz, 2 H) 2,7 (s, 3 H) 2,8 (br t, $J=5,5$ Hz, 2 H) 3,8 (s, 3 H) 3,8 (s, 3 H) 5,7 - 5,7 (m, 1 H) 6,1 (dd, $J=16,9$, 1,7 Hz, 1 H) 6,2 (s, 1 H) 6,3 (dd, $J=16,9$, 10,2 Hz, 1 H) 7,0 (s, 1 H) 7,2 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H) 7,6 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,6 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 8,7 (s, 1 H) 10,0 (s, 1 H) 10,4 (s, 1 H).

Ejemplo 82

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(2-((dimetilamino)metil)-4,4-difluoropirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 82a:



A una solución bajo agitación de compuesto 82a1 (250 mg, 1,054 mmoles) y TEA (213 mg, 2,108 mmoles) en DCM (5 ml) a 0 °C en un baño de hielo/agua se añadió gota a gota MsCl (127 mg, 1,106 mmoles, 1,05 equiv.) durante 2 min. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a agitación a esta temperatura durante 1 h. Seguidamente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (20 ml $\times$ 3). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (60 ml $\times$ 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 82a2 (330 mg, en bruto) en forma de un aceite marrón.

CL-EM: $R_t=1,21$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=216,1$ [M-Boc] $^+$.

A una solución de compuesto 82a2 (330 mg, 1,05 mmoles) en THF se añadió solución de dimetilamina al 40 % en peso en agua (3 ml). La mezcla resultante se selló y calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 (50 ml), se extrajo con EA (20 ml $\times$ 3), se lavó con solución hipersalina (50 ml $\times$ 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 82a3 (275 mg, en bruto) en forma de un aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,64$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=208,7$ [M-55] $^+$.

Una solución bajo agitación de compuesto 82a3 (275 mg, 1,04 mmoles) en DCM (3 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua. A continuación, se añadió TFA gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se sometió a agitación y se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarlo, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 82a (270 mg, en bruto) en forma de un aceite marrón.

CL-EM: $R_t=0,25$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=165,1$ [M+1] $^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 82b:

Una solución de compuesto 36b (152 mg, 0,270 mmoles), compuesto 82a (106 mg, 0,404 mmoles) y DIPEA (105 mg, 0,810 mmoles) en NMP (2,5 ml) se selló y calentó a 100 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua, se extrajo con EA (20 ml $\times$ 5), la capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (100 ml $\times$ 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna flash de gel de sílice (MeOH/DCM=0 %-10 %), proporcionando el compuesto 82b (84 mg, rendimiento: 51 %) en forma de un sólido marrón pálido.

CL-EM: $R_t=1,63$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=610,1$ [M+H] $^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 82c:

Se añadió 10 % de Pd/C (29 mg, 0,028 mmoles) a una solución de compuesto 82b (84 mg, 0,138 mmoles) en 7 ml de MeOH bajo nitrógeno; la reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 min. Tras completar la reacción, la mezcla resultante se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 82c (80 mg, en bruto) en forma de un sólido marrón pálido.

CL-EM: $R_t=1,51$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=580,2$ [M+H] $^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 82:

Una solución de compuesto 82c (54 mg, 0,093 mmoles) y DIPEA (36 mg, 0,279 mmoles) en NMP (2 ml) se enfrió y se sometió a agitación a 0 °C mediante un baño de hielo/agua. A continuación, se añadió una solución de cloruro de acrililo (8,4 mg, 0,093, 1,00 equiv.) en NMP (0,2 ml) gota a gota a la reacción. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. A continuación, se purificó la solución mediante C18/40 G (MeCN/agua=0 %-80 %, 60

solución de hidróxido amónico al 0,02 % en agua) y se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 82 (8,50 mg, rendimiento: 14 %) en forma de un sólido blanquecino.

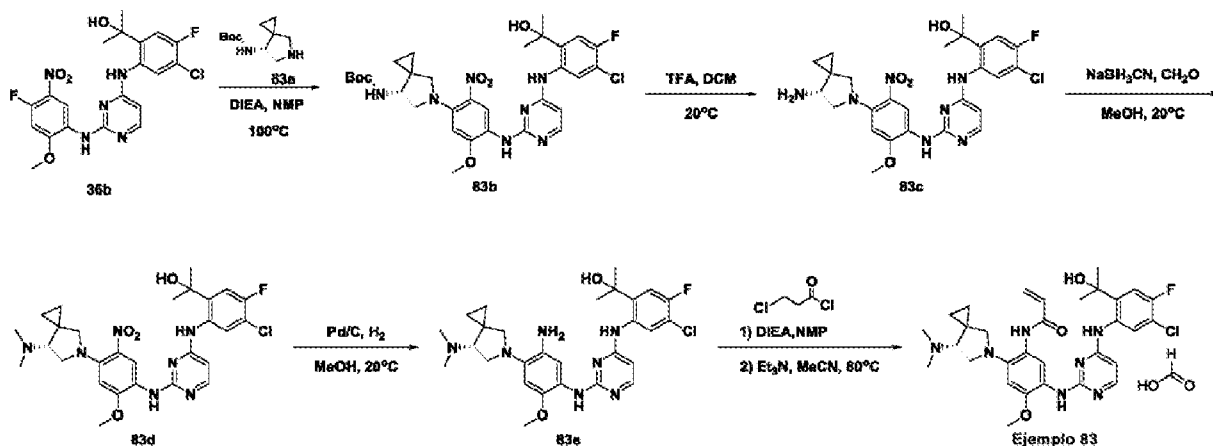
CL-EM: $R_t=1,56$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=634,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=10,203$ min. (15 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l, Agilent Eclipse Plus C18, 5 μm , 4,6*150 mm, 30 °C).

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,4 (s, 6 H) 2,0 (s, 6 H) 2,1 - 2,4 (m, 4 H) 2,5 - 2,7 (m, 1 H) 3,6 - 3,7 (m, 1 H) 3,7 (s, 3 H) 3,8 (br d, $J=6,3$ Hz, 1 H) 5,6 (br d, $J=10,1$ Hz, 1 H) 6,0 - 6,1 (m, 3 H) 6,5 (br dd, $J=16,7, 10,4$ Hz, 1 H) 6,8 (s, 1 H) 7,2 (br d, $J=11,0$ Hz, 1 H) 7,8 (br s, 1 H) 7,9 (br d, $J=5,7$ Hz, 1 H) 8,1 (br d, $J=6,9$ Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 9,2 (s, 1 H) 9,5 (br s, 1H).

Ejemplo 83

Sal de ácido fórmico de (R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(7-(dimetilamino)-5-azaspiro[2.4]heptán-5-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 83b:

A una mezcla de compuesto 36b (120 mg, 0,26 mmoles) en NMP (3 ml) se añadió compuesto 83a (55 mg, 0,26 mmoles) y DIEA (74 mg, 0,57 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 70 % de CH_3CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 83b (120 mg, rendimiento: 70 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,19$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=658,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 83c:

A una mezcla de compuesto 83b (120 mg, 0,18 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con solución saturada de carbonato sódico (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 83c (96 mg, rendimiento: 94 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,34$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=558,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 83d:

A una mezcla de compuesto 83c (95 mg, 0,17 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió formaldehído (1 ml) y NaBH_3CN (54 mg, 0,85 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 70 % de CH_3CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 83d (82 mg, rendimiento: 82 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,55$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=586,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 83e:

A una mezcla de compuesto 83d (81 mg, 0,15 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió paladio sobre carbono (20 mg), la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró la vacío, proporcionando el compuesto 83e (67 mg, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,44$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=556,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Procedimiento para la preparación de Ejemplo 83:

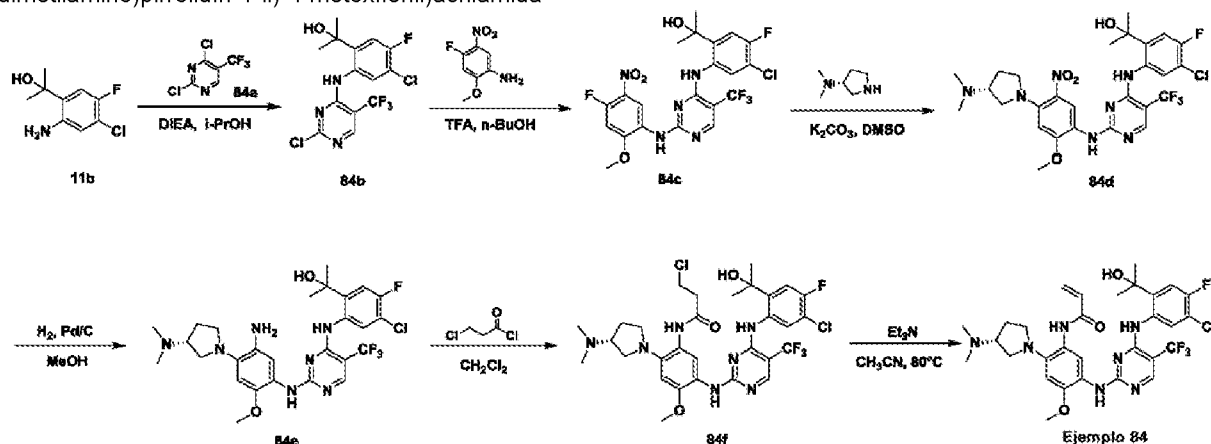
A una mezcla de compuesto 83e (67 mg, 0,12 mmoles) en NMP (2 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (17 mg, 0,13 mmoles) y DIEA (19 mg, 0,15 mmoles) a 0 °C, y la solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora. Se añadió MeCN (2 ml) y TEA (0,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y EA (30 ml). Se concentró la capa orgánica y el residuo se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución de 5 % a 60 % de CH_3CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el Ejemplo 83 en la forma de ácido fórmico (38 mg, rendimiento: 52 %) como un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,74$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=610,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,53 - 0,59 (m, 2 H) 0,66 - 0,72 (m, 1 H) 0,91 - 0,96 (m, 1 H) 1,49 (s, 6 H) 2,23 (s, 6 H) 2,77 (br dd, $J=5,36$, 2,84 Hz, 1H) 2,80 (d, $J=8,83$ Hz, 1 H) 3,35 - 3,37 (m, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 5,63 - 5,73 (m, 1 H) 6,06 (d, $J=5,67$ Hz, 1 H) 6,16 (dd, $J=17,18$, 2,05 Hz, 1 H) 6,48 (dd, $J=17,02$, 10,40 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=11,03$ Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,84 (br s, 1 H) 7,96 (d, $J=5,67$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=7,25$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 84

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 84b:

A una solución de compuesto 11b (1000 mg, 4,91 mmoles) y DIEA (1269 mg, 9,82 mmoles) en i-PrOH (20 ml) se añadió compuesto 84a (1065 mg, 4,91 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 2 h. La reacción se purificó mediante cromatografía flash de columna de fase inversa C-18 eluyendo con $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (MeOH en agua de 10 % a 100 %), proporcionando el compuesto 84b (300 mg, rendimiento: 16 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,944$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=366,1$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 84c:

A una solución de compuesto 84b (300 mg, 0,78 mmoles) en n-BuOH (5 ml) con TFA (0,05 ml) se añadió 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (160 mg, 0,86 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 18 h. La reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó un sólido amarillo. Se filtró el sólido y se disolvió con CH₂Cl₂ (60 ml); después, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 84c (320 mg, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,931 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=534,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 84d:

A una solución de compuesto 84c (300 mg, 0,56 mmoles) en DMSO (4 mL) se añadió (R)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina (64 mg, 0,56 mmoles) y K₂CO₃ (233 mg, 1,69 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 80 °C durante 18 horas. La reacción se vertió en hielo-agua (50 ml) y precipitó sólido amarillo. Se filtró el sólido y se disolvió con CH₂Cl₂ (60 ml); después, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 84d (280 mg, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,773 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) m/z=628,4 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 84e:

A una solución de 84d (280 mg, 0,45 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (28 mg) bajo N₂. La mezcla negra se sometió a agitación a 6-13 °C bajo un balón de H₂ (15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 84e (250 mg, rendimiento: 95,4 %) en forma de aceite marrón.

CL-EM: R_t=0,720 min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) m/z=598,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 84f:

A una solución de compuesto 84e (250 mg, 1,0 eq., 0,42 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (53 mg, 0,42 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0-5 °C durante 45 min, cambiando el color de negro a marrón. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y solución hipersalina (10 ml) sucesivamente, se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 84f (200 mg, rendimiento: 69 %) en forma de sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,736 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18, 2,5-2 mm), EM (IEP) m/z=688,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 84:

A una solución de compuesto 84f (200 mg, 0,29 mmoles) en CH₃CN (10 ml) se añadió Et₃N (118 mg, 1,16 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 12 h. La reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25, 5 µm; condición: 42-72 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 84 (85,7 mg, rendimiento: 45,3 %) en forma de un sólido blanco.

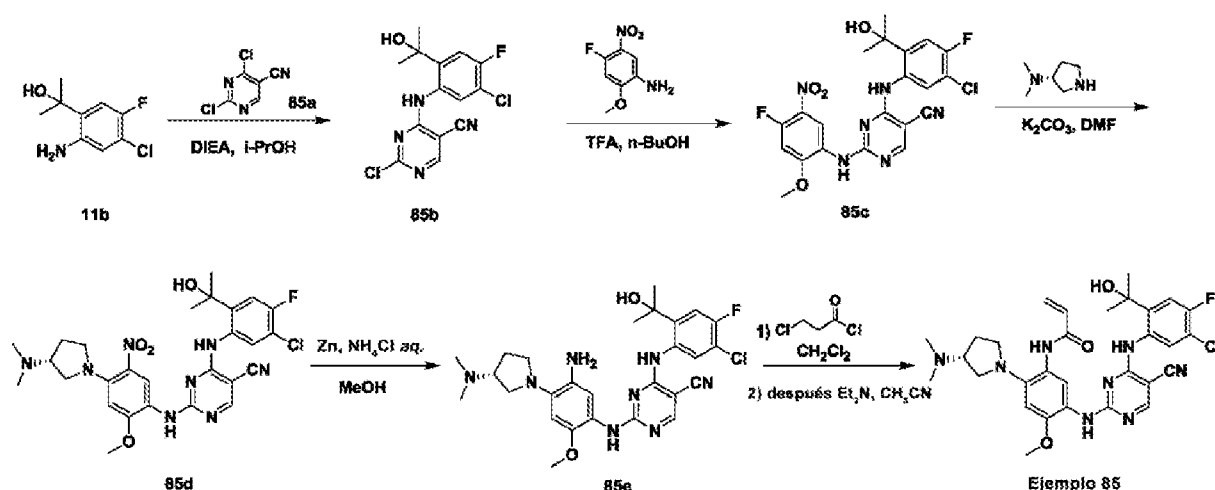
CL-EM: R_t=2,312 min en cromatografía 0-60AB_4 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=652,0 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=3,32 min en cromatografía 10-80AB_1,2 ml.met (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 µm)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,04 (d, J=10,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,33 - 6,20 (m, 2H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,21 - 3,06 (m, 4H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,68 (br d, J=4,0 Hz, 6H)

Ejemplo 85

(R)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-5-cianopirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 85b:

- 5 A una solución de compuesto 11b (500 mg, 2,46 mmoles) en i-PrOH (5 ml) se añadió DIEA (6,35 mg, 4,91 mmoles) y compuesto 85a (470 mg, 2,70 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. [columna Boston Green ODS 150*30 5 µm, condición: 65 % de B (A, agua/TFA al 0,1 %, B: CH₃CN); caudal: 25 ml/min Se ajustó el pH de las fracciones a 7-8 con sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (20 ml x3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto deseado 85b (280 mg, rendimiento: 33 %) y su regioisómero.

15 CL-EM: R_t=3,661 min en cromatografía 10-80AB_7,0 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=322,8 [M+H-18]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J=11,2 Hz, 1H), 6,63 (br s, 1H), 1,53 (s, 6H).

20 Procedimiento para la preparación de compuesto 85c:

- Una mezcla de compuesto 85b (280 mg, 0,82 mmoles), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (168,0 mg, 0,90 mmoles) y TFA (300 µl) en n-BuOH (3,0 ml) se sometió a agitación a 35 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se lavó con n-BuOH (3 ml); a continuación, se secó al vacío, proporcionando el producto deseado 85c (270 mg, rendimiento: 67,2 %) en forma de un sólido gris. La estructura exacta se confirmó en esta etapa mediante RMN-2D (HMBC, etc.).

30 CL-EM: R_t=0,899 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=491,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,47 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,39 (d, J=13,6 Hz, 1H), 7,31 (br d, J=11,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 1H), 6,56 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 85d:

- 35 Una mezcla de compuesto 85c (240 mg, 0,489 mmoles), (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina (66,3 mg, 0,586 mmoles) y K₂CO₃ (135,0 mg, 0,978 mmoles) en DMSO (3 ml) se sometió a agitación a 80 °C durante 20 h (suspensión marrón). La reacción se desactivó con H₂O (10 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml), se sometió a agitación durante 3 h y después se filtró; la torta de filtración se lavó con H₂O (5 ml) y después se secó bajo alto vacío, proporcionando el compuesto del título 85 d (190 mg, rendimiento: 66,4 %) en forma de un sólido marrón.

40 CL-EM: R_t=0,760 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=607,2 [M+Na]⁺.

45 Procedimiento para la preparación de compuesto 85e:

La mezcla de compuesto 85d (140 mg, 0,239 mmoles), Zn (77,8 mg, 1,196 mmoles) y NH₄Cl (64,5 mg, 1,196 mmoles) en MeOH/H₂O (5,0 ml/2,0 ml) se sometió a agitación a 80 °C durante 2,0 h (suspensión blanca). La reacción se filtró y la torta filtrada se lavó con CH₂Cl₂ (10 ml) y H₂O (10 ml); se extrajo el filtrado con CH₂Cl₂ (20 ml x3) y las capas

orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 85e (120 mg, rendimiento: 90,9 %) en forma de un sólido gris.

CL-EM: R_t=0,712 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) m/z=555,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 85:

Una mezcla de compuesto 85e (120 mg, 0,217 mmoles) y cloruro de 3-cloropropanoilo (34,1mg, 0,238 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h (suspensión marrón). La reacción se diluyó con CH₃CN (5 ml) y la mezcla resultante se concentró al vacío hasta un volumen de 4 ml; al residuo se añadió TEA (218 mg, 2,16 mmoles) y la mezcla resultante se sometió a agitación a 100 °C durante 4 h (suspensión negra). La reacción se purificó mediante HPLC prep. directamente [Waters Xbridge 150*25 Sum Condición: 42-72 % de B (A: hidróxido amónico al 0,05 %; B: CH₃CN), caudal: 25 ml/min. Se liofilizaron las fracciones que contenían el compuesto deseado, proporcionando el Ejemplo 85 (59,0 mg, rendimiento: 32,6 %) en forma de un sólido amarillo.

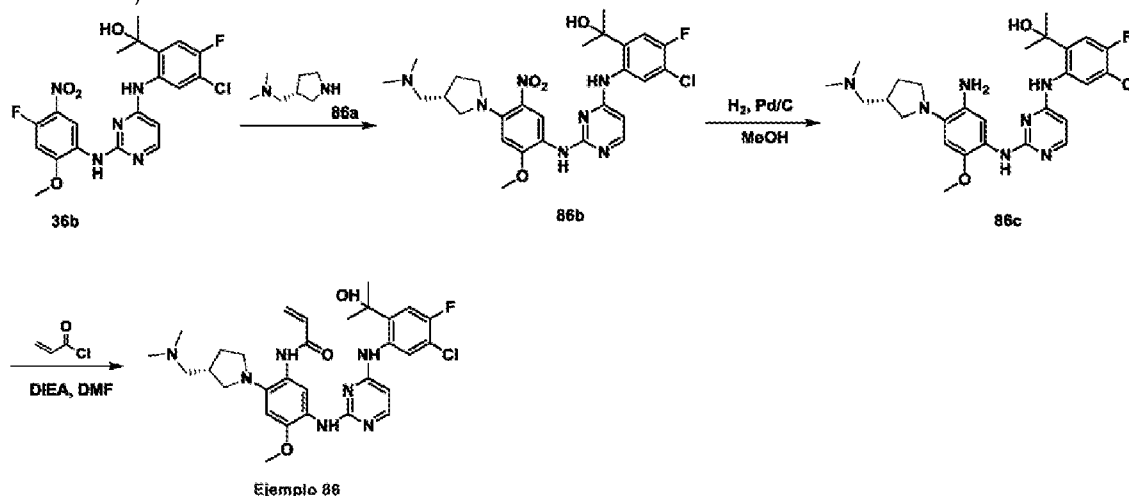
CL-EM: R_t=2,482 min en cromatografía 0-60AB_4,0 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=609,1 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=5,13 min en cromatografía 0-60_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 µm).

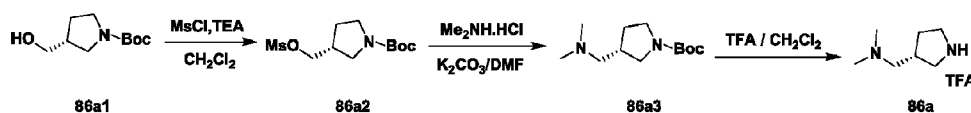
RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 10,08 (br s, 1H), 9,30-8,03 (m, 2H), 8,01-7,71 (m, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,96 (d, J=10,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,21 (br s, 2H), 5,67 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 2,98 (m, 4H), 2,82 (q, J=7,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,62 (br s, 6H).

Ejemplo 86

(S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-((dimetilamino)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 86a:



A una solución de compuesto 86a1 (1 g, 4,98 mmoles) y TEA (1,0 g, 9,96 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió MsCl (800 mg, 6,98 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0-5 °C durante 30 min. La solución de reacción se vertió en solución hipersaturada (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (10 ml x2) y solución hipersalina (10 ml) sucesivamente; a continuación, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto 86a2 (1,2 g, rendimiento: 86 %) en forma de aceite amarillo, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Una mezcla de compuesto 86a2 (1,2 g, 4,30 mmoles) y Me₂NH.HCl (1,75 g, 21,5 mmoles) y K₂CO₃ (4,16 g, 30,1 mmoles) en DMF (10 ml) se sometió a agitación a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se sometió a agitación durante 30 min adicionales, se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna

en gel de sílice (0 % a 10 % de MeOH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto 86a3 (800 mg, rendimiento: 66,7 %) en forma de aceite incoloro.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,34 - 2,13 (m, 9H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

A una solución de 86a3 (800 mg, 3,51 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TFA (2,6 g, 35,1 mmoles) a 0 °C. La mezcla se sometió a agitación a 6-13 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título 86a en forma de sal de TFA (400 mg, rendimiento: 80,2 %) como aceite incoloro.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 3,70 (br s, 1H), 3,51 (br s, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,26 - 3,22 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 7H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,16 (br s, 1H), 1,73 (br s, 1H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 86b:

A una solución de compuesto 36b (200 mg, 0,429 mmoles) y K₂CO₃ (118 mg, 0,858 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadió compuesto 86a (65,9 mg, 0,515 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 85 °C durante 2 h, cambiando el color de amarillo pálido a amarillo profundo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (20 ml) bajo agitación y precipitó un sólido amarillo. Se recogió mediante filtración el sólido precipitado y a continuación se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml); después, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 86b (200 mg, rendimiento: 70,6 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=0,691 min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (Agilent Pursit 5 C18, 20*2,0 mm), EM (IEP) m/z=574,5 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,09 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d, J= 10,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,17 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 2,38 - 2,33 (m, 2H), 2,27 - 2,23 (m, 7H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 1,67 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 86c:

A una solución de compuesto 86b (200 mg, 0,348 mmoles) en EtOAc (5 ml) se añadió Pd/C (50 mg, 10 % en húmedo). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H₂ 3 veces y después se sometió a agitación a 13-20 °C bajo un balón de H₂ (15 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 86c (150 mg, rendimiento: 72,8 %) en forma de sólido amarillo pálido.

CL-EM: R_t=0,667 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (Agilent Pursit 5 C18, 20*2,0 mm), EM (IEP) m/z=544,5 [M+H]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, J= 10,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,97 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,31-2,26 (s, 5H), 2,18-2,13 (s, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,58 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 86:

A una solución de compuesto 86c (150 mg, 0,276 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió cloruro de acrilóilo (150 mg, 0,276 mmoles) en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0-5 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (5 ml) y se sometió a agitación a 12-17 °C durante 2 h; a continuación, se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml x2). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH al 8% en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto 86 (24,5 mg, rendimiento: 15,7%) en forma de un sólido amarillo.

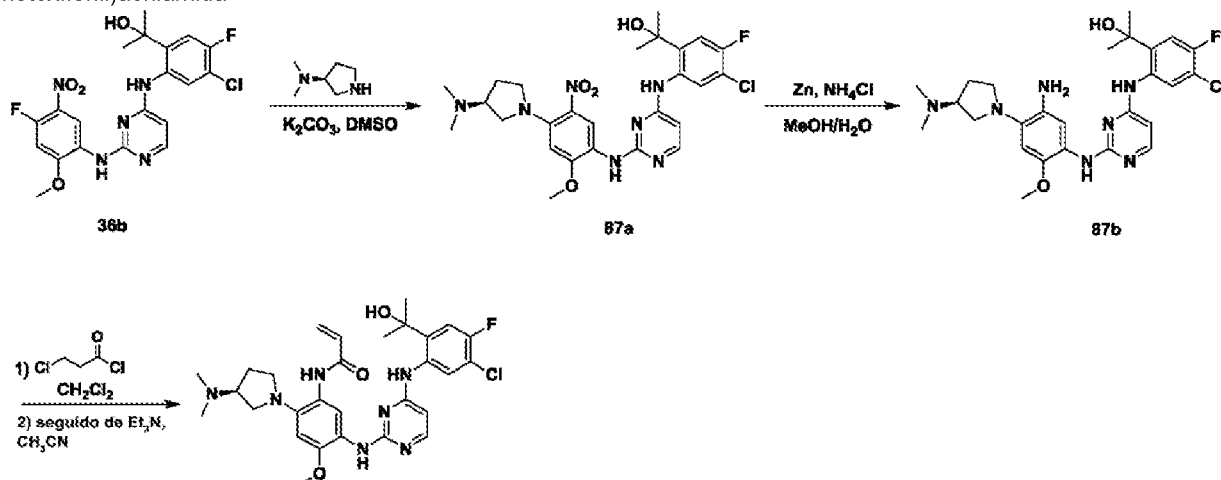
CL-EM: R_t=1,547 min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=598,1 [M+H]⁺.

HPLC: R_t=2,26 min en cromatografía 10-80_ab_1,2 ml (Ultimate C18, 3*50 mm, 3 µm)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 9,52 - 9,33 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,07 (d, J= 10,8 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,37-6,24 (m, 3H), 5,75 - 5,67 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,81 - 2,59 (m, 3H), 2,51 (s, 6H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,64 (s, 6H).

Ejemplo 87

(S)-N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



- 5 La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al del Ejemplo 76, proporcionando el Ejemplo 87 en forma de un sólido blanco.

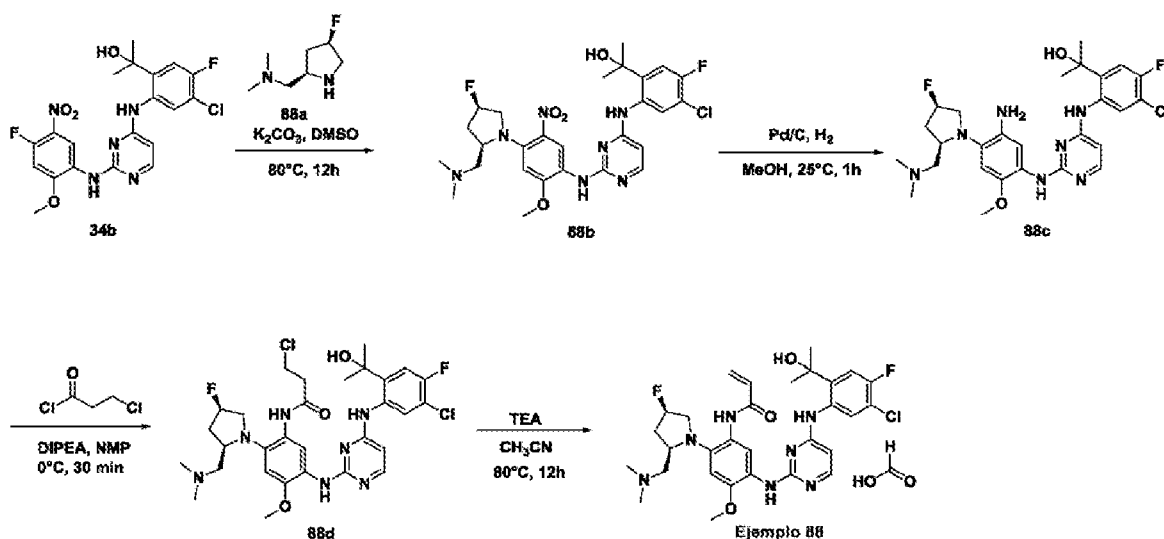
CL-EM: $R_t=1,446$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=584,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=3,74$ min en cromatografía 10-80_CD_1,2 ml (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

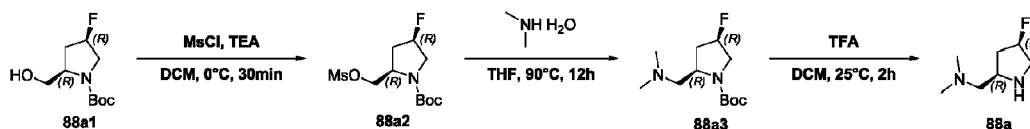
RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 9,66 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,41-6,29 (m, 3H), 5,81-5,75 (m, 1H), 5,64 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,16-3,01 (m, 4H), 2,89 (q, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,73 (s, 6H).

Ejemplo 88

Sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2R,4R)-2-((dimetilamino)metil)-4-fluoropirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 88a:



A una solución bajo agitación de compuesto 88a1 (440 mg, 2,0 mmoles) y TEA (404 mg, 4,0 mmoles) en DCM (5 ml) a 0 °C en un baño de hielo/agua se añadió MsCl (276 mg, 2,4 mmoles) gota a gota. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 1 h. Seguidamente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (30 ml × 3). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (60 ml × 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 88a2 (500 mg, rendimiento: 84 %) en forma de un aceite marrón.

CL-EM: R_t=1,32 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=198,1 [M-Boc]⁺.

A una solución de compuesto 88a2 (500 mg, 1,7 mmoles) en THF se añadió solución acuosa de dimetilamina (3 ml, al 40 % en peso). La mezcla resultante se selló y calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (50 ml), se extrajo con EA (20 ml × 3), se lavó con solución hipersalina (50 ml × 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 88a3 (320 mg, rendimiento: 77 %) en forma de un aceite incoloro.

CL-EM: R_t=1,18 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=247 2 [M+H]⁺.

A una solución bajo agitación de compuesto 88a3 (320 mg, 1,3 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 2 h y después la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 88a (180 mg, rendimiento: 95 %) en forma de un aceite incoloro.

CL-EM: R_t=0,25 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=147 2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 88b:

Una mezcla de compuesto 36b (225 mg, 0,48 mmoles), compuesto 88a (106 mg, 0,73 mmoles) y K₂CO₃ (200 mg, 1,4 mmoles) en DMSO (3,0 mL) se selló y calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con EA (20 ml × 5). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (100 ml × 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice, gradiente de elución de 0 % a 10 % de MeOH en DCM. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 88b (240 mg, rendimiento: 85 %) en forma de un sólido marrón pálido.

CL-EM: R_t=1,48 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=592,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 88c:

Se añadió paladio sobre carbono (25 mg, 10 % en peso) a una solución de compuesto 88b (70 mg, 0,12 mmoles) en MeOH (7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 30 min bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite, y se evaporó el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 88c (62 mg, rendimiento: 94 %) en forma de un sólido marrón pálido.

CL-EM: R_t=1,34 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=562,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 88d:

A una solución de compuesto 88c (62 mg, 0,11 mmoles) y DIPEA (14 mg, 0,11 mmoles) en NMP (5 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (14 mg, 0,11 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (10 ml × 3). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina (30 ml × 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 88d (70 mg, rendimiento: 91 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: R_t=1,37 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=652 2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 88:

Una solución de compuesto 88d (70 mg, 0,11 mmoles) y TEA (110 mg, 1,1 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se calentó a 80 °C durante 12 h. A continuación, la solución se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución de 0

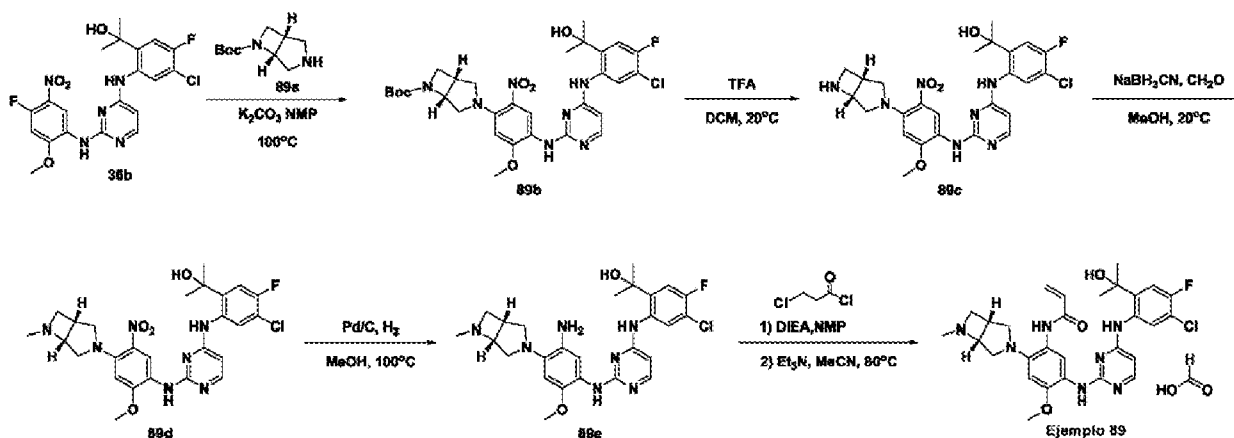
% a 80 % de CH₃CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el Ejemplo 88 en la forma de ácido fórmico (38 mg, rendimiento: 57 %) como un sólido blanquecino.

CL-EM: R_t=1,33 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=616,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,50 (d, J=2,21 Hz, 6 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,12 (s, 6 H) 2,18 (dd, J=12,30, 7,57 Hz, 1 H) 2,34 (br dd, J=12,14, 5,83 Hz, 1 H) 3,17 - 3,31 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,55 - 3,62 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 5,33 - 5,49 (m, 1 H) 5,72 (br d, J=11,66 Hz, 1 H) 6,10 - 6,13 (m, 1 H) 6,13 - 6,20 (m, 2 H) 6,38 (dd, J=17,02, 10,40 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,29 (d, J=11,03 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,97 - 8,01 (m, 1 H) 8,11 - 8,17 (m, 1 H) 8,36 - 8,45 (m, 1 H) 9,53 - 9,56 (m, 1 H) 9,57 - 9,61 (m, 1 H).

Ejemplo 89

Sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-2-propilfenilamino)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((1R,5R)-6-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-3-il)fenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 89b:

A una mezcla de compuesto 36b (80 mg, 0,17 mmoles) en NMP (3 ml) se añadió compuesto 89a (34 mg, 0,17 mmoles) y carbonato potásico (60 mg, 0,43 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 70 % de CH₃CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 89b (75 mg, rendimiento: 68 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=1,15 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=644,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 89c:

A una mezcla de compuesto 5c (75 mg, 0,11 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 89c (59 mg, rendimiento: 93 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=1,21 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=544,1 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 89d:

A una mezcla de compuesto 89c (59 mg, 0,11 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió formaldehído (0,5 ml) y NaBH₃CN (34 mg, 0,54 mmoles), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 70 % de CH₃CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 89d (44 mg, rendimiento: 73 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: R_t=1,27 min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH₄HCO₃ 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) m/z=558,2 [M+H]⁺.

Procedimiento para la preparación de compuesto 89e:

A una mezcla de compuesto 89d (59 mg, 0,11 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió paladio sobre carbono (20 mg), y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 20 °C durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 89e (42 mg, rendimiento: 75 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,17$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=528,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 89:

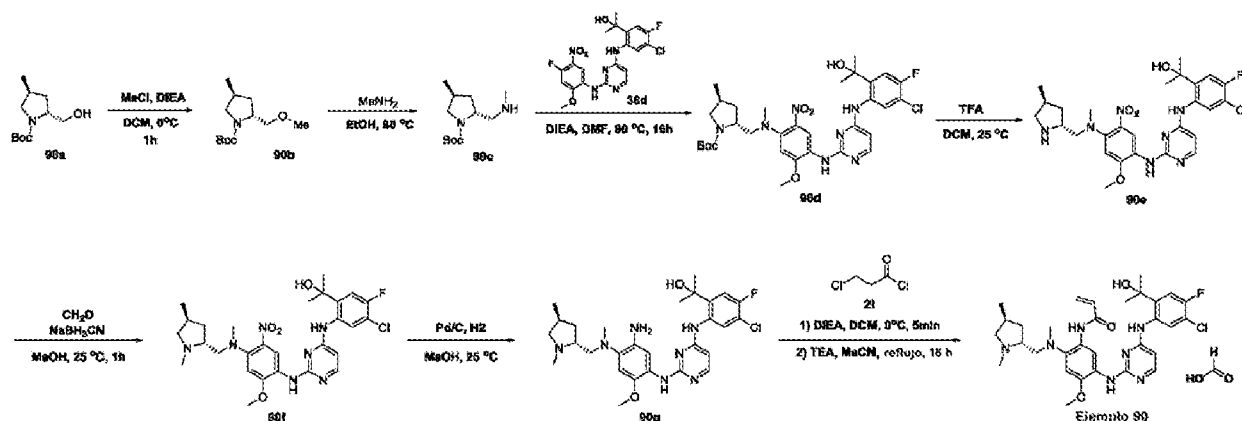
A una mezcla de compuesto 5f (42 mg, 0,080 mmoles) en NMP (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (8 mg, 0,089 mmoles) y DIEA (12 mg, 0,093 mmoles) a 0 °C, y la solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 50 % de CH_3CN en agua (AF al 0,02 %). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, proporcionando el Ejemplo 89 en la forma de ácido fórmico (14 mg, rendimiento: 30 %) como un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,78$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=582,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,99 (t, $J=7,09$ Hz, 1 H) 1,43 (s, 6 H) 2,63 - 2,83 (m, 2 H) 3,07 (br s, 1 H) 3,15 (br d, $J=9,46$ Hz, 1 H) 3,32 - 3,54 (m, 5 H) 3,66 - 3,80 (m, 4 H) 5,65 (br d, $J=11,03$ Hz, 1 H) 6,04 (d, $J=5,67$ Hz, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,14 (br d, $J=17,02$ Hz, 1 H) 6,34 - 6,47 (m, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,22 (d, $J=11,03$ Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,92 (d, $J=5,67$ Hz, 1 H) 8,04 - 8,21 (m, 2 H) 9,27 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

Ejemplo 90

Sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metil-2H-pirrolidin-2-yl)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((((2R,4S)-1,4-dimetilpirrolidín-2-il)metil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 90b:

A una solución bajo agitación de compuesto 90a (215 mg, 1,0 mmol) y DIEA (258 mg, 2,0 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (127 mg, 1,1 mmoles) a 0 °C. La solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora. A continuación, la reacción se desactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml) dos veces. Seguidamente, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el compuesto 90b (300 mg, en bruto) en forma de un aceite incoloro, que puede utilizarse para la etapa siguiente sin purificación adicional.

CL-EM: $R_t=1,39$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=294,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 90e:

A una mezcla de compuesto 90b (150 mg en bruto, 0,50 mmoles) en etanol (3 ml) se añadió solución acuosa al 25 % de dimetilamina (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se concentró la mezcla y el residuo se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml) dos veces. Seguidamente se lavó la capa orgánica con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el compuesto 90c (100 mg, en bruto) en forma de un aceite incoloro, que puede utilizarse directamente sin purificación adicional.

CL-EM: $R_t=1,16$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=229,3$ $[M+H]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 90d:

A una mezcla de compuesto 36d (120 mg, 0,26 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió compuesto 90c (60 mg, 0,26 mmoles) y DIEA (74 mg, 0,57 mmoles); la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución de 20 % a 100 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/L). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 90d (100 mg, rendimiento: 58 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=1,96$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=674,1$ $[M+H]^+$.

15 Procedimiento para la preparación de compuesto 90e:

A una mezcla de compuesto 90d (100 mg, 0,15 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 90 min. A continuación, se concentró la solución y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 90e (80 mg, rendimiento: 93 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,28$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=574,1$ $[M+H]^+$.

25 Procedimiento para la preparación de compuesto 90f:

A una mezcla de compuesto 90e (80 mg, 0,14 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió formalina al 37 % (1 ml) y NaBH_3CN (54 mg, 0,85 mmoles). A continuación, se concentró la mezcla resultante y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y EA (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 90f (80 mg, rendimiento: 98 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,53$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=588,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 90g:

A una mezcla de compuesto 90f (80 mg, 0,14 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió paladio sobre carbono (20 mg), y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 20 °C durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 90g (70 mg, rendimiento: 92 %) en forma de un sólido amarillento.

CL-EM: $R_t=0,85$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=558,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 90:

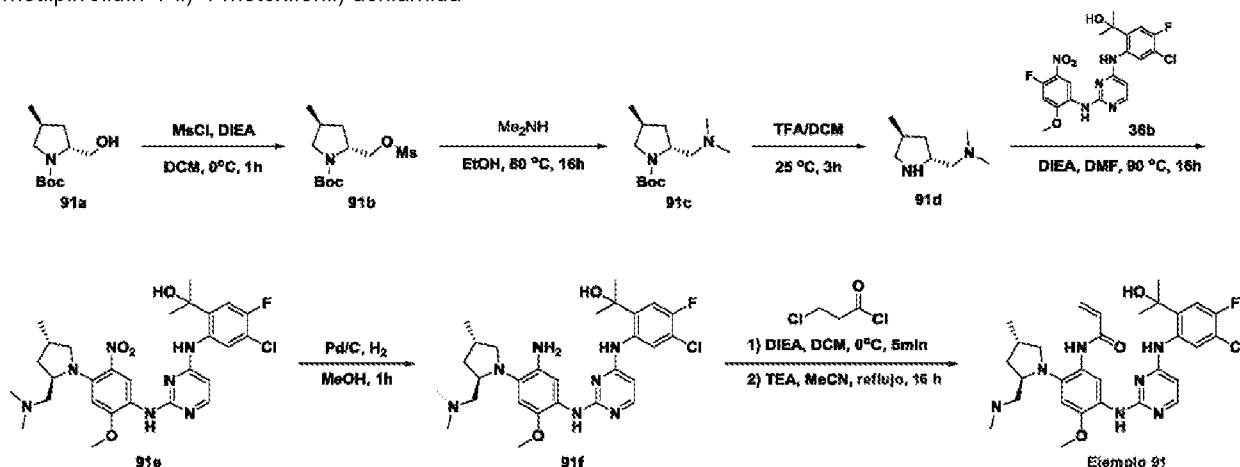
A una solución bajo agitación y enfriamiento de compuesto 90g (70 mg, 0,13 mmoles) y DIEA (17 mg, 0,13 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (17 mg, 0,13 mmoles) a 0 °C. La solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora. Se añadió MeCN (2 ml) y TEA (0,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 50 % de MeCN en agua (AF al 0,05 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el Ejemplo 90 en la forma de ácido fórmico (36,3 mg, rendimiento: 52 %) como un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,68$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=612,0$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,93 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,34 (dd, $J = 16,9, 10,1$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J = 16,9, 2,1$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 10,1, 2,1$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,13 - 3,10 (m, 1H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,75 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,63 (dd, $J = 12,9, 4,4$ Hz, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,61 - 1,47 (m, 8H), 0,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 91

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metilpropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2R,4S)-2-((dimetilamino)metil)-4-metilpirrolidín-1-il)-4-metoxifenil) acrilamida



5

Procedimiento para la preparación de compuesto 91b:

A una solución bajo agitación de compuesto 91a (215 mg, 1,0 mmol) y DIEA (258 mg, 2,0 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (127 mg, 1,1 mmoles) a 0 °C. La solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora. A continuación, la reacción se desactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml) dos veces. Seguidamente la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el compuesto 91b (300 mg, en bruto) en forma de un aceite incoloro, que puede utilizarse para la etapa siguiente sin purificación adicional.

CL-EM: $R_t=1,39$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=294,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 91c:

A una mezcla de compuesto 91b (150 mg en bruto, 0,50 mmoles) en etanol (3 ml) se añadió solución acuosa al 25 % de dimetilamina (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se concentró la mezcla y el residuo se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml) dos veces. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Se concentró la solución, proporcionando el compuesto 91c (120 mg, en bruto) en forma de un aceite incoloro, que puede utilizarse directamente sin purificación adicional.

CL-EM: $R_t=1,29$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=243,3$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 91d:

A una mezcla de compuesto 1c (120 mg, 0,50 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla resultante se sometió a agitación a 25 °C durante 3 horas. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y se diluyó con agua (2 ml). Se liofilizó la mezcla, proporcionando el compuesto 91d (180 mg, 97 %) en forma de un sólido blanco (sal de TFA).

CL-EM: $R_t=0,27$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=143,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 91e:

A una mezcla de compuesto 91d (110 mg, 0,30 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió compuesto 36d (100 mg, 0,21 mmoles) y DIEA (129 mg, 1,0 mmol), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 20 % a 90 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 91e (80 mg, rendimiento: 63 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=1,63$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=588,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 91f:

50

A una mezcla de compuesto 91e (80 mg, 0,14 mmoles) en metanol (6 ml) se añadió paladio sobre carbono (20 mg), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 91f (76 mg, en bruto) en forma de un sólido amarillento, que puede utilizarse directamente sin purificación adicional.

CL-EM: $R_t=0,99$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=558,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 91:

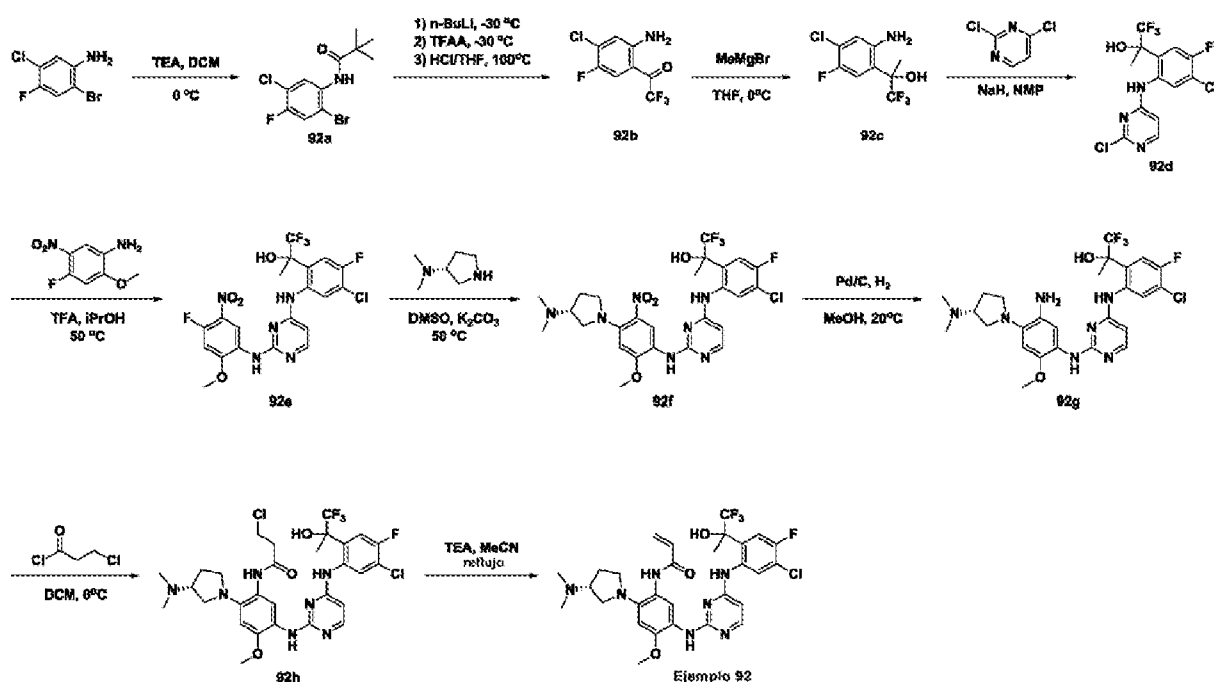
A una solución bajo agitación y enfriamiento de compuesto 91f (76 mg, 0,14 mmoles) y DIEA (17,6 mg, 0,14 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (17 mg, 0,14 mmoles) y a 0 °C. La solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora. Se añadió MeCN (2 ml) y TEA (0,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se concentró la mezcla y el residuo se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 10 % a 70 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 91 (17,6 mg, rendimiento: 21 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,68$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (bicarbonato amónico 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=612,0$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 17,0, 10,2$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,13 (dd, $J = 16,5, 3,9$ Hz, 1H), 5,70 (dd, $J = 10,1, 2,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (dq, $J = 13,6, 7,0, 5,6$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 8,9, 6,5$ Hz, 1H), 2,38 (h, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 11,9, 4,8$ Hz, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 92

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-metoxifenil) acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 92a:

A una solución de 2-bromo-5-cloro-4-fluoroanilina (2,0 g, 8,9 mmoles) y trietilamina (1,2 g, 12 mmoles) en DCM (40 ml) se añadió cloruro de pivaloilo (1,2 g, 9,8 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 16 h. La mezcla se desactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 10 % a 20 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 92a (2,7 g, rendimiento: 97 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,51$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=309,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 92b:

A una solución de compuesto 92a (2,7 g, 8,6 mmoles) en THF (53 ml) se añadió n-BuLi (13 ml, 1,6 M en hexano) a -30 °C; la mezcla resultante se sometió a agitación a -30 °C durante 1 h. Se añadió TFAA (2,7 g, 13 mmoles) a -30 °C y después la mezcla se sometió a agitación a 20 °C durante 16 h adicionales. La mezcla se desactivó con solución de HCl 1 M (35 ml) y se extrajo con EA (30 ml x5). Las capas orgánicas agrupadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trató con HCl conc. (60 ml) y THF (30 ml); a continuación, la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EA (50 ml x5). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 0 % a 30 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 92b (576 mg, rendimiento: 28 %) en forma de un aceite marrón.

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,2 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H) 7,4 (dd, $J = 10,6, 1,7$ Hz, 1 H) 7,8 (br s, 1 H).

20 Procedimiento para la preparación de compuesto 92e:

A una solución de compuesto 92b (576 mg, 2,4 mmoles) en THF (12 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (4,0 ml, 3 M en THF) a 0 °C. La reacción resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 h. La reacción se desactivó con solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 10 % a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 92e (401 mg, rendimiento: 65 %) en forma de un aceite marrón.

30 CL-EM: $R_t=1,22$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=258,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 92d:

35 A una solución de compuesto 92e (401 mg, 1,6 mmoles) en NMP (7 ml) se añadió NaH (120 mg, 0,58 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 15 min, y después se añadió 2,4-dicloropirimidina (232 mg, 1,6 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 h. La reacción se desactivó con agua (100 ml) a 0 °C y se extrajo con EA (20 ml x 5). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 30 % a 100 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 92d (374 mg, rendimiento: 65 %) en forma de un sólido marrón.

45 CL-EM: $R_t=1,36$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=370,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 92e:

50 Una solución de compuesto 92d (374 mg, 1,0 mmol), 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (207 mg, 1,1 mmoles) y TFA (576 mg, 5,1 mmoles) en propán-2-ol (5,7 ml) se selló y se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 0 % a 10 % de MeOH en DCM. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 92e (420 mg, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido marrón.

55 CL-EM: $R_t=1,21$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=520,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 92f:

60 A una solución de compuesto 92e (420 mg, 0,81 mmoles) y K_2CO_3 (447 mg, 3,2 mmoles) en DMSO (8 ml) se añadió (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (129 mg, 1,1 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua (100 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 5). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío, proporcionando el compuesto 92f (500 mg, en bruto) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,51$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=613,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Procedimiento para la preparación de compuesto 92g:

Se añadió paladio sobre carbono (88 mg) a una solución de compuesto 92f (253 mg, 0,41 mmoles) en MeOH (8 ml), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 30 min bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado al vacío, proporcionando el compuesto 92g en bruto (241 mg, en bruto) en forma de un sólido marrón pálido.

CL-EM: $R_t=1,10$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=583,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Procedimiento para la preparación de compuesto 92h:

A una solución de compuesto 92g (241 mg, 0,41 mmoles) en DCM (4 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropanoilo (55 mg, 0,43 mmoles) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0°C durante 0,5 h. A continuación, la mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y la mezcla resultante se sometió a agitación a 12-17 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM (20 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice; gradiente de elución de 0 % a 3 % de MeOH en DCM. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 92h (270 mg, rendimiento: 97 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,36$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=673,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 92:

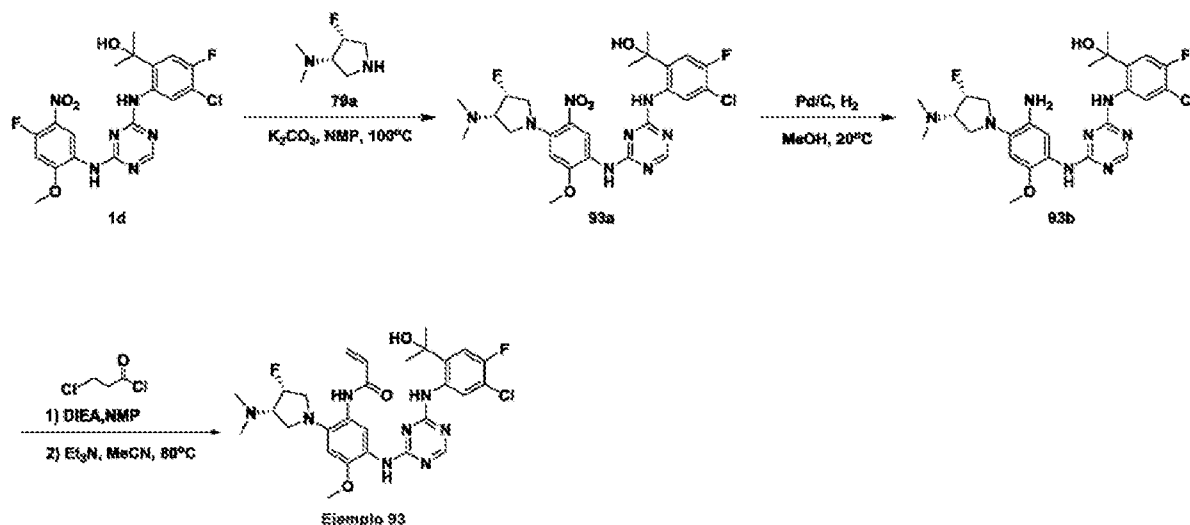
A una solución de compuesto 92h (270 mg, 0,40 mmoles) en MeCN (4 ml) se añadió TEA (162 mg, 1,60 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La solución de reacción se evaporó al vacío. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 0 % a 60 % de MeCN en agua (amoníaco al 0,02 %). Se liofilizaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el Ejemplo 92 (120 mg, rendimiento: 47 %) en forma de un sólido marrón pálido.

CL-EM: $R_t=1,33$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=638,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,7 - 1,8 (m, 1 H) 1,8 (s, 3 H) 2,0 - 2,1 (m, 1 H) 2,2 (s, 6 H) 2,7 (quin, $J=7,6$ Hz, 1 H) 3,1 - 3,2 (m, 3 H) 3,3 - 3,3 (m, 1 H) 3,3 (br s, 1 H) 3,8 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H) 5,7 (br d, $J=10,4$ Hz, 1 H) 6,1 (dd, $J=5,5$, 3,0 Hz, 1 H) 6,2 (dd, $J=17,0$, 1,6 Hz, 1 H) 6,4 - 6,5 (m, 2 H) 7,5 (br dd, $J=11,2$, 2,0 Hz, 1 H) 7,5 (br d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,9 (br d, $J=6,3$ Hz, 1 H) 7,9 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H) 8,3 (dd, $J=12,1$, 7,4 Hz, 1 H) 9,3 (s, 1 H) 9,4 (br s, 1 H).

45 Ejemplo 93

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-2-((3S,4R)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidín-1-il)-4-metoxifenil) acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 93a:

A una mezcla de compuesto 1d (100 mg, 0,21 mmoles) en NMP (3 ml) se añadió compuesto 79a (300 mg, 0,21 mmoles) y carbonato potásico (73 mg, 0,53 mmoles), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 60 % de CH_3CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 93a (91 mg, rendimiento: 74 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,99$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=579,0$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 93b:

A una mezcla de compuesto 93a (90 mg, 0,16 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (30 mg), y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 20 °C durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 93b (78 mg, rendimiento: 91 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,24$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=549,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 93:

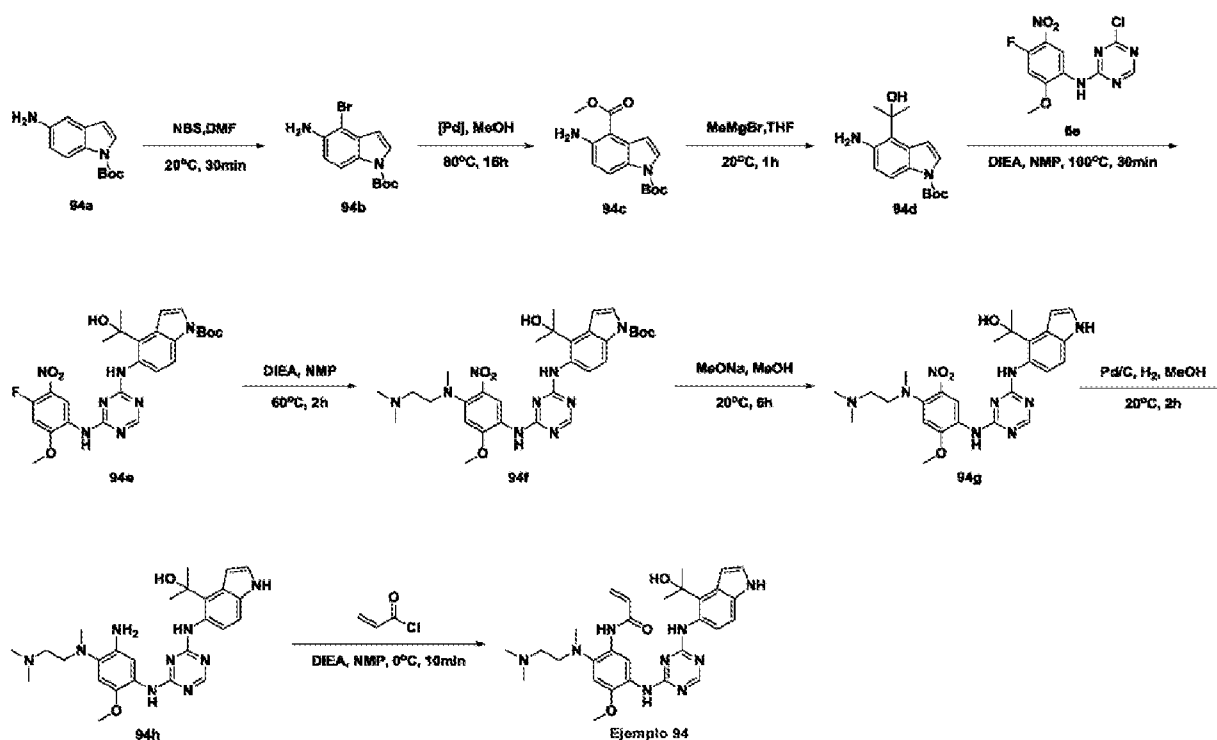
A una mezcla de compuesto 93b (78 mg, 0,14 mmoles) en NMP (2 ml) se añadió cloruro de acrililoilo (13 mg, 0,14 mmoles) y DIEA (20 mg, 0,16 mmoles) a 0 °C, y la solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 50 % de CH_3CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 93 (45 mg, rendimiento: 52 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,92$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=603,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,50 (br s, 6 H) 2,25 (s, 6 H) 2,54 - 2,66 (m, 1 H) 3,38 - 3,48 (m, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 5,17 - 5,34 (m, 1 H) 5,21 (br s, 1 H) 5,32 (br s, 1 H) 5,68 (br d, $J=11,03$ Hz, 1 H) 6,18 (br d, $J=16,71$ Hz, 1 H) 6,27 (br s, 1 H) 6,46 (br dd, $J=17,02$, 10,09 Hz, 2 H) 6,95 - 7,40 (m, 2 H) 8,21 (br s, 2 H) 8,52 - 9,11 (m, 1 H) 9,37 (br s, 1 H) 10,12 (br s, 1 H).

Ejemplo 94

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(4-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-indol-5-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 94b:

- 5 A una mezcla de compuesto 94a (3,0 g, 12,9 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió NBS (2,3 g, 12,9 mmoles), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se concentró la capa orgánica al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de sílice; gradiente de elución de 5 % a 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 94b (2,0 g, rendimiento: 50 %) en forma de un sólido amarillo.

10 CL-EM: $R_t=1,54$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=313,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 94e:

- 15 A una mezcla de compuesto 94b (1,6 g, 5,1 mmoles) y complejo de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) -diclorometano (200 mg, 0,25 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió TEA (1 g, 9,9 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 80 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %).
 20 Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 94c (350 mg, rendimiento: 24 %) en forma de un sólido amarillo.

25 CL-EM: $R_t=1,49$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=291,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 94d:

- 30 A una mezcla de compuesto 1c (300 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió MeMgBr (10 ml, 3 M en THF), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se concentró la capa orgánica al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 70 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 1d (120 mg, rendimiento: 40 %) en forma de un sólido amarillo.

- 35 CL-EM: $R_t=1,39$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=291,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 94e:

- 40 A una mezcla de compuesto 94d (120 mg, 0,41 mmoles) en NMP (5 ml) se añadió compuesto 6e (130 mg, 0,43

mmoles) y DIEA (150 mg, 1,2 mmoles), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 100 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 70 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 94e (110 mg, rendimiento: 48 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,52$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=554,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 94f:

A una mezcla de compuesto 94e (110 mg, 0,20 mmoles) en NMP (5 ml) se añadió *N,N,N'*-trimetiletilén-diamina (30 mg, 0,29 mmoles) y DIEA (40 mg, 0,31 mmoles), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 60 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 60 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 94f (120 mg, rendimiento: 95 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,04$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=636,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 94g:

A una mezcla de compuesto 94f (110 mg, 0,17 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió metóxido sódico (500 mg, 4,0 mmoles), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 6 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se concentró la capa orgánica al vacío, proporcionando el compuesto 94g (75 mg, rendimiento: 81 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=0,78$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=536,2$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 94h:

A una mezcla de compuesto 94g (40 mg, 0,075 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (20 mg), y la mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 2 hora bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 94h (32 mg, rendimiento: 85 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: $R_t=0,67$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=506,3$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 94:

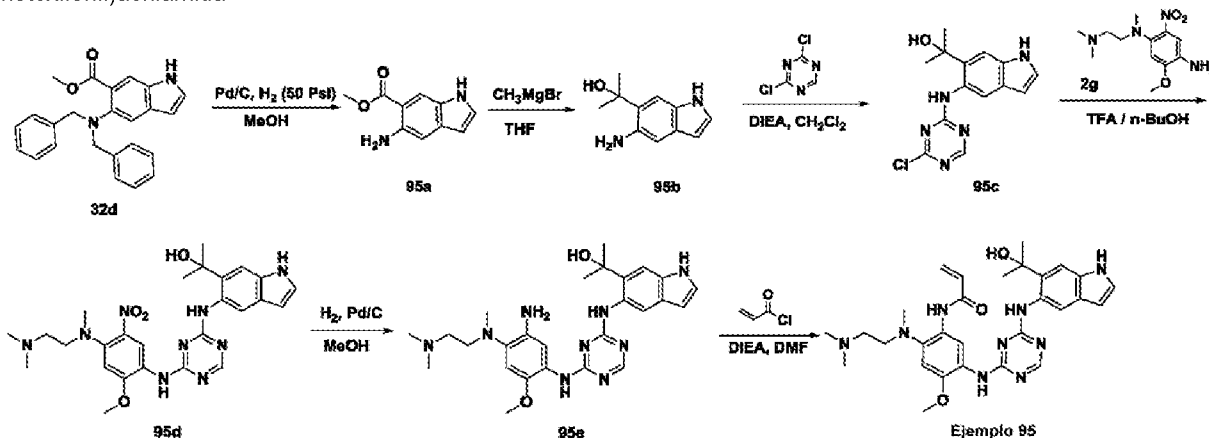
A una mezcla de compuesto 94h (32 mg, 0,063 mmoles) en NMP (2 ml) se añadió cloruro de acrililo (7 mg, 0,077 mmoles) y DIEA (20 mg, 0,15 mmoles) a 0 °C; la solución resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 10 min. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 5 % a 60 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 94 (14 mg, rendimiento: 39 %) en forma de un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=0,70$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=560,3$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,69 (s, 7 H) 2,22 (s, 7 H) 2,34 (br t, $J=5,83$ Hz, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 2,87 (br t, $J=5,67$ Hz, 2 H) 3,77 (br s, 3 H) 5,69 - 5,78 (m, 1 H) 5,92 (br s, 1 H) 6,23 (dd, $J=17,02, 1,89$ Hz, 1 H) 6,30 - 6,47 (m, 1 H) 6,56 - 6,71 (m, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,06 - 7,29 (m, 2 H) 7,65 (br s, 1 H) 8,09 - 8,27 (m, 1 H) 8,12 - 8,57 (m, 1 H) 8,46 (br s, 1 H) 10,09 (br s, 2H) 10,86 - 11,07 (m, 1 H).

Ejemplo 95

N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(6-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-indol-5-ilamino)-1,3,5-triazín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



5 Procedimiento para la preparación de compuesto 95a:

A una solución de compuesto 32d (3,0 g, 8,10 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (300 mg). La mezcla resultante se purgó y desgasificó con H₂ 3 veces y después se sometió a agitación a 29-40 °C bajo H₂ (balón de hidrógeno, 15 psi) durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 95a (1,48 g, rendimiento: 95,5 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=1,440 min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) m/z=191,1 [M+H]⁺.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (br s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (t, J=2,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,16 (br s, 1H), 5,91 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 95b:

20 A una solución de compuesto 95a (1,3 g, 6,84 mmoles) en THF (100 ml) se añadió CH₃MgBr (9,1 ml, 3 M en éter) a 0~5 °C. La mezcla se sometió a agitación a 29-40 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (3 × 100 ml), se secaron y se concentraron al vacío, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=20/1), proporcionando el compuesto 95b (1,1 g, rendimiento: 84,6 %) en forma de un sólido marrón.

CL-EM: R_t=0,880 min en cromatografía 10-80CD_7 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) m/z=191,1 [M+H]⁺.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (br s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,78 - 6,62 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,18 (br s, 1H), 4,92 (br s, 2H), 1,56 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 95c:

35 A una solución de compuesto 95b (200 mg, 1,05 mmoles) y DIEA (204 mg, 1,58 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (174 mg, 1,16 mmoles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 25-33 °C (temperatura ambiente) durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=5/1), proporcionando el compuesto 95c (200 mg, rendimiento: 62,7 %) en forma de un sólido marrón.

40 CL-EM: R_t=0,717 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) m/z=285,9 [M-18]⁺.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 - 9,72 (m, 1H), 8,56 - 8,41 (m, 1H), 8,35 - 8,09 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (t, J=2,6 Hz, 1H), 6,65 - 6,51 (m, 1H), 1,76 (s, 6H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 95d:

50 A una solución de compuesto 95c (190 mg, 0,63 mmoles) y compuesto 2g (168 mg, 0,63 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se añadió TFA (0,05 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 25-33 °C durante 3 h. A la reacción se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con

solución hipersalina (10 ml x3), se secaron y se concentraron al vacío proporcionando el residuo en bruto, que se purificó mediante CCF prep. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=15/1$ (v/v)) en gel de sílice, proporcionando el compuesto 95d (250 mg, rendimiento: 73 %) en forma de un sólido rojo.

- 5 CL-EM: $R_t=0,728$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP-18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=518,3$ $[\text{M}-18]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 95e:

- 10 A una solución de compuesto 95d (190 mg, 0,35 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió Pd/C (20 mg) bajo protección de N_2 . La mezcla se sometió a agitación a 26-33 °C bajo H_2 (balón de hidrógeno, 15 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 95e (100 mg, rendimiento: 75 %) en forma de aceite marrón.

- 15 CL-EM: $R_t=0,703$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min_220 y 254 (MERCK RP18e 25-2 mm), EM (IEP) $m/z=506,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 95:

- 20 A una solución de compuesto 95d (100 mg, 0,20 mmoles) y DIEA (38 mg, 0,30 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de acrililo (18 mg, 0,20 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters XBridge 150*25, 5 μm ; condición: 25-55 % de B (A: amoníaco al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se liofilizaron, proporcionando el compuesto 95 (13,6 mg, rendimiento: 12,2 %) en forma de un sólido blanco.

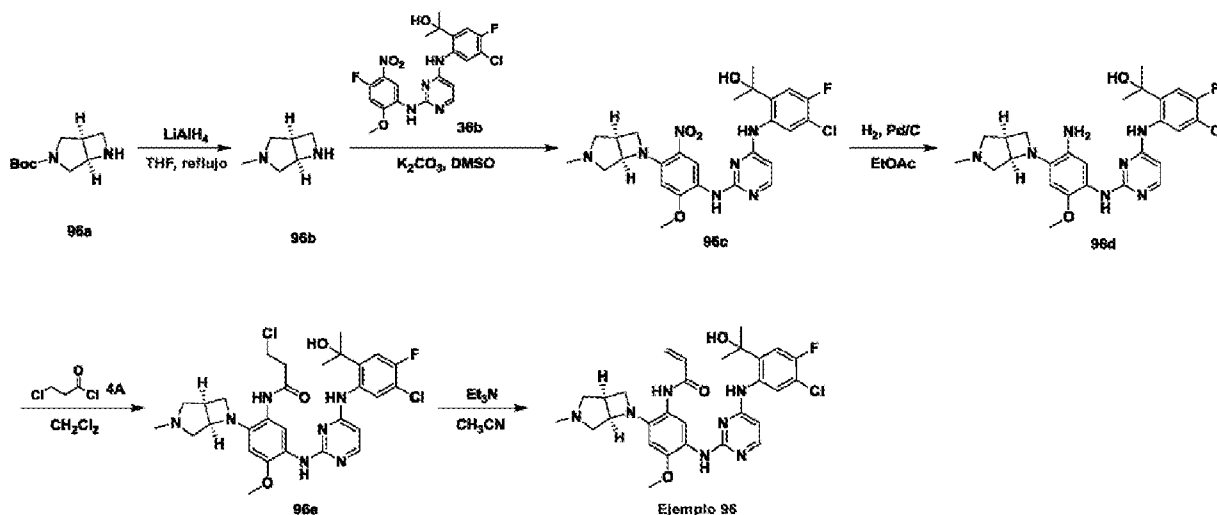
- 25 CL-EM: $R_t=1,908$ min en cromatografía 10-80CD_3 min_220 y 254 (XBridge Shield RP18, 2,1*50 mm), EM (IEP) $m/z=560,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC: $R_t=3,44$ min en 10-80_CD_1.2 ml.MET (XBridge Shield RP 18 2,1*50 mm, 5 μm).

- 30 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,87 (br s, 1H), 10,04 (br s, 2H), 8,43 (br s, 1H), 8,19 (br s, 2H), 7,28 (br s, 2H), 7,02 (br s, 1H), 6,41 (br d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,22 (br d, $J=16,4$ Hz, 2H), 5,91 (br s, 1H), 5,74 (br d, $J=10,8$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,90 (br s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,42 - 2,12 (m, 8H), 1,57 (s, 6H).

- 35 Ejemplo 96

N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-3-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-6-il)fenil)amino)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((1S,5R)-3-metil-3,6-



- 40

Procedimiento para la preparación de compuesto 96b:

- 45 A una solución de compuesto LiAlH_4 (230 mg, 6,05 mmoles) en THF (8 ml) se añadió compuesto 96a (300 mg, 1,51 mmoles). La mezcla gris resultante se calentó a 75 °C durante 14 h. Tras enfriarla hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con THF (15 ml) y se trató con H_2O (0,2 ml), solución acuosa al 15 % de NaOH (0,2 ml) y H_2O (0,6 ml) sucesivamente y después se sometió a agitación durante 30 min adicionales y se añadió Na_2SO_4 . La mezcla se

filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 96b (130 mg, rendimiento: 77 %) en forma de aceite amarillo.

CL-EM: $R_t=0,079$ min en cromatografía 0-60AB_2 min_50_E (Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 μ m), EM (IEP) $m/z=113,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,24 (dd, $J=4,4$, 6,4 Hz, 1H), 3,68 - 3,66 (m, 1H), 3,38 (dd, $J=4,8$, 8,8 Hz, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,98 - 2,93 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,05 - 2,01 (m, 2H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 96e:

A una solución de compuesto 36b (200 mg, 0,43 mmoles) y K_2CO_3 (119 mg, 0,86 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió compuesto 96b (58 mg, 0,86 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 50 °C durante 14 h, cambiando el color de amarillo a naranja. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a H_2O (30 ml) bajo agitación y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 96c (220 mg, rendimiento: 92 %) en forma de un sólido naranja.

CL-EM: $R_t=0,667$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=558,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,09 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,02 (dd, $J=4,4$, 6,4 Hz, 1H), 4,07 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,96 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (dd, $J=5,2$, 10,0 Hz, 1H), 1,85 (dd, $J=4,4$, 11,2 Hz, 1H), 1,67 (br s, 3H), 1,66 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 96d:

A una solución de compuesto 96c (220 mg, 0,39 mmoles) en EtOAc (10 ml) se añadió Pd/C (10 %, 30 mg). La mezcla de reacción se sometió a agitación bajo un balón de H_2 (15 psi) a 8-13 °C durante 15 h, seguido de 35 °C durante 15 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 96d (180 mg, rendimiento: 87 %) en forma de un sólido negro.

CL-EM: $R_t=0,640$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=528,1$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 8,15 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J=4,8$, 6,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, $J=4,8$, 7,2 Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 4H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 3,01 (br d, $J=10,4$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (br dd, $J=6,0$, 10,0 Hz, 1H), 1,96 (dd, $J=4,4$, 10,8 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

Procedimiento para la preparación de compuesto 96e:

A una solución de compuesto 96d (176 mg, 0,33 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió el compuesto cloruro de 3-cloropropanoilo (42 mg, 0,33 mmoles) gota a gota en un baño de hielo-agua. La mezcla negra resultante se sometió a agitación a 5-10 °C durante 1,5 h y precipitó el sólido. Se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a agitación durante 2 h adicionales; después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 12 h. Se separó la fase acuosa y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (10 ml) y solución hipersalina (10 ml) sucesivamente, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título 96e (164 mg, rendimiento: 59 %) en forma de un sólido verde oscuro.

CL-EM: $R_t=0,683$ min en cromatografía 5-95AB_220 y 254 1/cm (MERCK RP18 2,5-2 mm), EM (IEP) $m/z=618,1$ $[M+H]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 96:

A una solución de compuesto 96e (164 mg, 0,19 mmoles) en CH_3CN (5 ml) se añadió Et_3N (79 mg, 0,78 mmoles). La mezcla negra resultante se sometió a agitación a 80 °C durante 14 h. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando el residuo en bruto, que se disolvió con MeOH (2 ml) y se purificó mediante CCF prep. (CH_2Cl_2 : MeOH=5:1(v/v)) en primer lugar, proporcionando el producto impuro en forma de un sólido rojo profundo. Se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (columna: Xbridge 150*30 mm*10 μ m; condición: 37-67 % de B (A: hidróxido amónico al 0,05 %; B: CH_3CN), caudal: 25 ml/min) y después se liofilizó, proporcionando el Ejemplo 96 (31,3 mg, rendimiento: 28 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

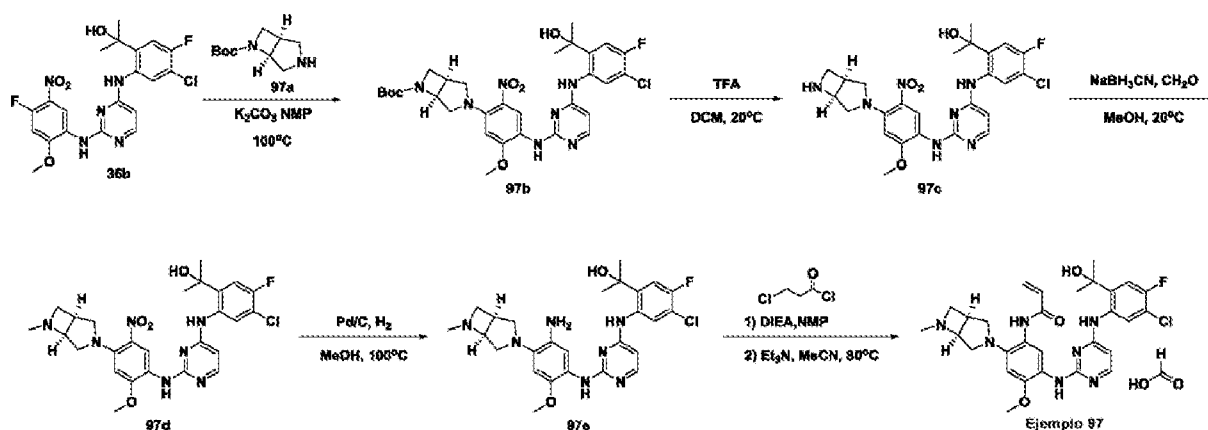
CL-EM: $R_t=1,225$ min en cromatografía 10-80AB_4 min_220 y 254 1/cm (Xtimate C18, 2,1*30 mm), EM (IEP) $m/z=582,1$ $[M+H]^+$.

HPLC: $R_t=2,10$ min en cromatografía 10-80AB_1,2 ml.met (Ultimate C18 3,0 μ m, 3,0*50 mm).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,35 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,05 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 6,46 - 6,31 (m, 3H), 6,25 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J=3,6, 7,6$ Hz, 1H), 5,40 (br s, 1H), 4,61 (dd, $J=4,0, 6,4$ Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 4H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,17 - 3,01 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (dd, $J=6,4, 10,0$ Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 6H).

Ejemplo 97

Sal de ácido fórmico de N-(5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-((1S,5S)-6-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-3-il)fenil)acrilamida



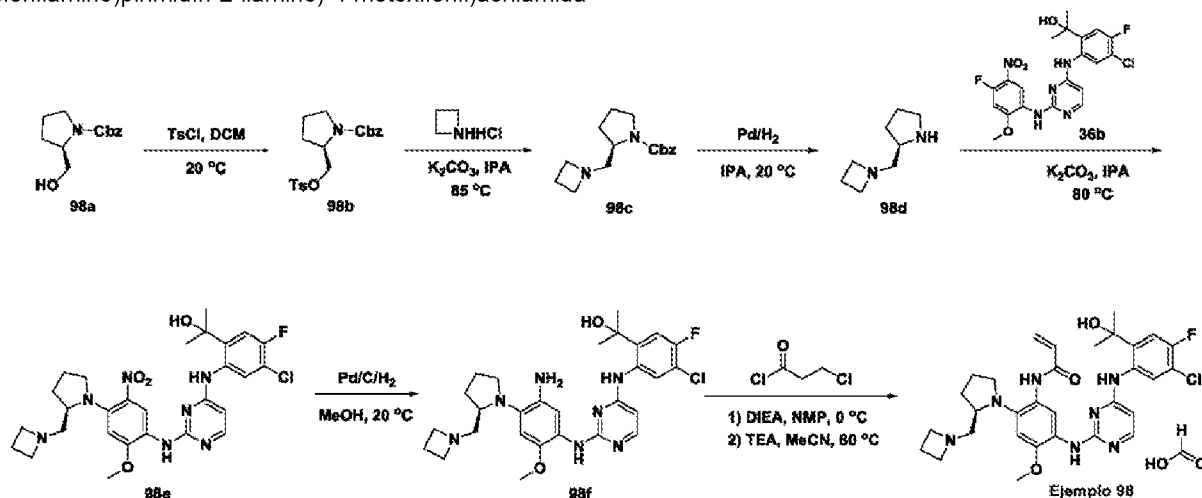
La síntesis siguió un procedimiento experimental similar al de Ejemplo 89, proporcionando el Ejemplo 97 en la forma de ácido fórmico como un sólido amarillo pálido.

CL-EM: $R_t=0,75$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (AF al 0,02 %), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=582,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,28 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,55 (dd, $J=17,1, 10,3$ Hz, 1H), 6,20 (dd, $J=17,1, 2,0$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 5,70 (dd, $J=10,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 - 3,53 (m, 4H), 3,21 (d, $J=9,8$ Hz, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 1H), 1,50 (s, 6H).

Ejemplo 98

Sal de ácido fórmico de (R)-N-(2-(2-(azetidín-1-ilmetil)pirrolidín-1-il)-5-(4-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxipropán-2-il)fenilamino)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida



Procedimiento para la preparación de compuesto 98b:

A una solución de compuesto 98a (0,70 g, 3,0 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de tosilo (684 mg, 3,6 mmoles) y piridina (1,79 ml, 22 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporó el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash de sílice; gradiente de elución de 0 % a 10 % de EtOAc en éter de petróleo. Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 98b (1,1 g, rendimiento: 75 %) en forma de un aceite incoloro.

CL-EM: $R_t=1,55$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=390$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 98e:

A una solución de compuesto 98b (0,47 g, 1,2 mmoles) en NMP (10 ml) se añadió hidrócloruro de azetidina (673 mg, 7,2 mmoles) y carbonato potásico (995 mg, 7,2 mmoles). La mezcla se sometió a agitación a 85 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporó el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución de 0 % a 50 % de CH_3CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el compuesto 98c (0,20 g, rendimiento: 60 %) en forma de aceite incoloro.

CL-EM: $R_t=0,94$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=275$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 98d:

A una solución de compuesto 98c (90 mg, 0,30 mmoles) en IPA (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 mg). La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto en bruto 98d (70 mg, en bruto), que se utilizó para la etapa siguiente directamente.

CL-EM: $R_t=0,24$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=141$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 98e:

A una solución de compuesto 98d (70 mg, 0,50 mmoles) en IPA (10 ml) se añadió carbonato potásico (90 mg, 0,65 mmoles) y compuesto 36b (150 mg, 0,32 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se eliminó bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml X3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporó el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el compuesto 98e (150 mg, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido rojo.

CL-EM: $R_t=1,52$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=586$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de compuesto 98f:

A una solución de compuesto 98e (70 mg, 0,12 mmoles) en MeOH (15 ml) se añadió paladio sobre carbono (20 mg). La mezcla resultante se sometió a agitación a 20 °C bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 98f (50 mg, rendimiento: 60 %) en forma de un sólido amarillo.

CL-EM: $R_t=1,16$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=556$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento para la preparación de Ejemplo 98:

A una solución de compuesto 98f (40 mg, 0,070 mmoles) y DIEA (10 mg, 0,080 mmoles) en NMP (3 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (10 mg, 0,080 mmoles) a 0 °C. A continuación, se añadió MeCN (3 ml) y TEA (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash C18; gradiente de elución de 0 % a 30 % de CH_3CN en agua (AF al 0,02 %). Se evaporaron las fracciones puras a sequedad, proporcionando el Ejemplo 98 en la forma de ácido fórmico (3,9 mg, rendimiento: 8,9 %) como un sólido blanco.

CL-EM: $R_t=1,16$ min en 3 min de cromatografía (3 min-5 % a 95 % de MeCN en agua (NH_4HCO_3 6 mmol/l), Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1*50 mm, 40 °C), EM (IEP) $m/z=610,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,61 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,28 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,57 (dd, $J=17,0, 10,2$ Hz, 1H), 6,35 - 6,03 (m, 3H), 5,70 (dd, $J=10,4, 1,9$ Hz, 1H), 3,97 - 3,68 (m, 4H), 3,11 (dq, $J=22,2, 6,8$ Hz, 4H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,71 (m, 4H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,55 - 1,40 (m, 6H).

10 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

A continuación se describen ensayos utilizados para medir la actividad biológica de los compuestos proporcionados como inhibidores selectivos del EGFR mutante en comparación con EGFR WT (y otras proteína quinasas).

15 EJEMPLO 99: LÍNEAS CELULARES CON MUTACIONES DE EGFR O HER2.

Para el propósito del análisis inicial de potencia *in vitro*, puede utilizarse un sistema lentivírico para generar líneas celulares con diferentes mutaciones de EGFR o Her2.

20 Específicamente, la línea celular con mutación por inserción de ASV en el exón 20 de EGFR humano se genera mediante subclonación de EGFR exón 20 V769_D770insASV humano en el vector de transferencia lentivírico pMT143 (Sunbio Co., Ltd.) y transfectando después dicho vector de transferencia lentivírico y plásmidos de empaquetamiento lentivírico en células 293T/17 (American Type Culture Collection (ATCC), CRL-11268) para generar lentivirus recombinantes codificantes de EGFR V769_D770insASV humano. Debido a la proliferación dependiente de IL-3, se
25 cultivaron células Ba/F3 parentales (DSMZ, n.º de cat. ACC-300) en medio RPMI1640 (Life Technology, n.º de cat. 11835-055) suplementado con FBS al 10 % y medio acondicionado al 10 % en volumen de la línea celular WEHI-3B (DSMZ, n.º de cat. ACC-26) como fuente de IL3 de ratón. Para generar línea celular Ba/F3 transducida por EGFR exón 20 V769_D770insASV, se infectaron células Ba/F3 parentales con el lentivirus EGFR V769_D770insASV recombinante y después con 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de selección de puomicina y agotamiento de IL3. La línea celular resultante
30 expresa la proteína EGFR constitutivamente fosforilada y su proliferación en ausencia de IL3 podría utilizarse para los ensayos *in vitro* de PD y antiproliferación.

La línea celular con mutación por inserción de YVMA en el exón 20 de Her2 humano se generó mediante subclonación de la mutación por inserción YVMA en el exón 20 de Her2 humano en el vector de transferencia lentivírico pMT143
35 (Sunbio Co., Ltd.) y transfectando después dicho vector de transferencia lentivírico y plásmidos de empaquetamiento lentivírico en células 293T/17 (American Type Culture Collection (ATCC), CRL-11268) para generar lentivirus recombinantes codificantes de la mutación por inserción YVMA en el exón 20 de Her2 humano. Se cultivaron células NIH-3T3 parentales en medio DMEM (Life Technology, n.º de cat. 11835-055) suplementado con NBS al 10 %. Para generar la línea celular NIH-3T3 transducida con YVMA de inserción en el exón 20 de Her2, las células parentales se
40 infectaron con el lentivirus YVMA de inserción en el exón 20 de Her2 recombinante, seguido de selección con 1,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de puomicina. La línea celular resultante expresaba la proteína Her2 fosforilada y su proliferación dependía del gen mutado, que podría utilizarse para ensayos *in vitro* de PD y antiproliferación.

La línea celular Ba/F3 H773_V774insNPH Ba/F3 exón 20 de EGFR humano se obtuvo de Crown Bioscience, Inc., China (n.º de cat. C2058). De manera similar a la línea celular Ba/F3 H769_V770insASV Ba/F3 exón 20 de EGFR humano, la línea celular Ba/F3 H773_V774insNPH Ba/F3 en exón 20 de EGFR humano recombinante también expresa la proteína EGFR constitutivamente fosforilada y prolifera en ausencia de IL3, lo que podría utilizarse para ensayos *in vitro* de PD y antiproliferación.

50 La línea celular NCI-H1975 (CRL5908TM), que contiene ambas mutaciones puntuales de EGFR, L858R y T790M, se obtuvo de la American Type Culture Collection (ATCC).

EJEMPLO 100: EVALUACIÓN DE POTENCIA DE EGFR (WT) Y MUTANTES DE EGFR

55 Se evaluó la actividad de inhibición y la selectividad de los compuestos contra EGFR mutante y EGFR WT mediante la utilización de la línea celular de EGFR WT A-431 (American Type Culture Collection (ATCC), CRL-1555™) y las líneas celulares mutantes descritas en el Ejemplo 99.

Un día después del ensayo, se sembraron células WT o mutantes en placas de 96 pocillos a concentraciones apropiadas con medio de crecimiento correspondiente suplementado con FBS al 1 % y se incubaron durante la noche. Al día siguiente, se añadieron los compuestos sometidos a ensayo a una serie de concentraciones a cada pocillo individual de las placas, y las placas se incubaron durante 4 h a 37 °C con 5 % de CO_2 . Para la línea celular de EGFR WT, debe llevarse a cabo una estimulación adicional con 100 ng/ml de hEGF recombinante (RD, n.º de cat. 236-EG) durante 10 min después de la incubación con el compuesto sometido a ensayo y antes del análisis con kits MSD.

65 A continuación, se midió el nivel (actividad) de fosforilación de EGFR (Y1068) en cada pocillo utilizando el kit de MSD

denominado "MULTI-SPOT®96 4-Spot HB Prototype EGFR Triplex ANALYTES: pEGFR(Tyr1068), pEGFR(Tyr1173), Total EGFR" siguiendo las instrucciones del fabricante (MESO SCALE DISCOVERY, n.º de cat. N45ZB-1). El ensayo es un método electroquimioluminiscente para determinar EGFR tanto fosforilado como total de células con un aparato de captación de imágenes MSD SECTOR® y a continuación el aparato puede generar la proporción p-EGFR/EGFR total. Se midió el nivel (actividad) de fosforilación de Her2 (Y1248) de las células en cada pocillo con el kit de MSD denominado "Phospho-ErbB2 (Tyr1248) Assay Whole Cell Lysate Kit» siguiendo las instrucciones del fabricante (MESO SCALE DISCOVERY, n.º de cat. K151CLD-3). El ensayo es un método electroquimioluminiscente (MESO SCALE DISCOVERY) para determinar Her2 tanto fosforilado como total de las células con un aparato de captación de imágenes MSD SECTOR® y a continuación el aparato puede generar la proporción p-Her2/Her2 total. El porcentaje de inhibición se calculó con la fórmula siguiente: % de inhibición = $100 \times [1 - (\text{proporción de pocillo de muestras} - \text{proporción de pocillo de control min.}) / (\text{proporción de máx.} - \text{proporción de pocillo de control min.})]$. Además, se calcularon los valores de IC₅₀ como la concentración de los compuestos requerida para una inhibición del 50 % en las curvas de ajuste óptimo, utilizando Prism GraphPad 7.0 o el software Microsoft Xlfit.

Tabla 2: parámetros del ensayo de inhibición de la actividad de cada línea celular

Célula	Conc. de siembra celular	Serie de conc. de los compuestos sometidos a ensayo
Ba/F3 EGFR NPH ins	50000 células/pocillo	3 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM
Ba/F3 EGFR ASV ins	50000 células/pocillo	3 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM
NCI-H1975 EGFR L858R/T790M	20000 células/pocillo	1 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0003 µM, 0,00003 µM
Her2 YVMAins	20000 células/pocillo	3 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM
EGFR WT	20000 células/pocillo	3 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM

La Tabla 3 muestra la actividad de compuestos de ejemplo de la presente exposición y otros inhibidores de EGFR como control positivo en el ensayo de inhibición de EGFR descrito anteriormente. La selectividad del compuesto sometido a ensayo contra EGFR mutante y EGFR WT puede evaluarse basándose en los datos para cada compuesto sometido a ensayo. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto en la Tabla 1.

Tabla 3. Datos de inhibición de la fosforilación celular de EGFR (mutante y WT) para los compuestos de ejemplo

Compuestos	IC ₅₀ (nM) de inserción de NPH en exón 20 de EGFR	IC ₅₀ (nM) de inserción de ASV en exón 20 de EGFR	IC ₅₀ (nM) de inserción de L858R y T790M de EGFR	IC ₅₀ (nM) de inserción de YVMA en exón 20 de Her2	IC ₅₀ (nM) de EGFR WT A431
1	422,7	385,7	5,2	318,2	599,2
2	19,7	13,4	0,5	4,6	21,3
3	296,0	92,4	3,1	51,2	103,0
4	8,2	6,1	0,4	5,5	11,1
5	271,1	170,3	6,3	36,2	90,3
6	381,3	191,4	8,4	97,3	102,8
7	46,6	40,5	1,7	19,7	88,1
8	91,1	116,9	2,9	25,7	43,1
9	51,3	62,5	2,0	13,9	131,2
10	119,1	73,4	2,6	230,8	62,6
11	9,7	6,9	0,3	3,0	7,6
12	10,8	6,4	0,3	3,4	7,6
13	40,1	22,9	1,1	36,4	20,6
14	38,4	26,5	1,1	15,8	31,3
15	15,1	7,5	0,4	3,8	8,2
16	36,0	35,1	0,9	16,5	47,6
17	13,0	7,8	0,3	6,1	13,5
18	61,1	42,4	1,1	22,1	58,9
19	46,5	29,7	0,9	21,3	29,7
20	25,3	9,4	0,5	11,3	27,2
21	6,8	2,3	0,2	1,7	5,1
22	11,2	8,7	0,4	5,5	12,2
23	320,7	87,6	1,3	52,7	100,6

(continuación)

Compuestos	IC ₅₀ (nM) de inserción de NPH en exón 20 de EGFR	IC ₅₀ (nM) de inserción de ASV en exón 20 de EGFR	IC ₅₀ (nM) de mutación L858R y T790M de EGFR	IC ₅₀ (nM) de inserción de YVMA en exón 20 de Her2	IC ₅₀ (nM) de EGFR WT A431
24	65,0	30,0	1,0	49,0	104,5
25	376,0	388,4	7,9	534,1	838,5
26	43,5	40,5	1,3	9,5	103,4
27	28,3	19,4	0,7	15,6	34,8
28	50,6	21,7	1,4	15,2	42,1
29	22,9	17,4	1,0	7,6	45,3
30	11,1	5,7	0,5	5,5	13,2
31	13,8	5,0	0,5	4,3	5,5
32	14,8	3,7	0,4	7,8	11,0
33	14,0	6,9	0,6	7,8	12,2
34	6,2	4,4	0,5	4,2	6,0
35	9,2	5,4	0,5	4,7	13,9
36	14,4	12,4	0,9	5,3	45,9
37	8,5	8,1	0,5	3,3	9,5
38	19,6	8,0	0,9	9,3	18,9
39	45,6	29,9	1,8	13,2	30,1
40	10,9	13,0	0,9	5,0	19,3
41	12,6	6,7	0,8	9,0	13,1
42	35,8	63,3	1,8	33,9	133,2
43	3,9	5,9	0,3	2,9	8,1
44	6,8	12,5	0,5	8,0	30,9
45	2,9	6,5	0,3	3,0	7,6
46	2,5	6,4	0,2	1,7	8,7
47	5,6	10,1	0,3	4,4	23,8
48	11,1	16,2	0,4	2,8	28,4
49	19,6	9,6	0,5	6,2	22,8
50	2627,9	308,5	19,0	381,9	1109,0
51	28,6	16,1	1,0	19,9	12,6
52	20,4	20,4	1,1	7,5	80,4
53	30,0	25,8	1,1	10,9	138,6
54	29,9	39,4	2,4	14,2	60,5
55	20,1	9,8	0,8	8,4	30,9
56	17,8	15,5	1,0	7,8	35,4
57	8,5	7,1	0,4	2,6	10,5
58	296,8	77,3	3,6	116,9	626,6
59	16,4	13,3	0,5	3,5	25,7
60	28,9	22,3	1,3	11,6	50,7
61	14,2	12,3	0,4	9,0	18,0
62	19,3	10,7	0,5	11,4	27,4
63	5,9	6,4	0,4	1,4	14,3
64	267,4	239,9	7,1	142,9	555,2
65	314,6	357,7	7,9	187,6	479,3
66	20,8	9,6	0,6	8,2	23,6
67	13,6	10,1	0,6	4,3	26,6
68	31,5	27,0	1,7	15,3	135,6
69	46,3	20,2	1,2	33,1	56,2
70	67,5	22,3	1,5	15,7	71,2
71	51,0	31,1	1,3	19,6	213,0
72	18,7	8,0	0,6	8,9	26,2
73	22,6	8,6	0,7	12,2	27,8
74	65,1	34,4	0,4	52,6	132,7
75	27,9	18,5	3,7	10,8	42,6
76	27,9	102,8	1,8	11,6	596,3
77	44,8	50,8	1,7	21,5	303,1
78	24,6	16,4	0,3	19,7	69,4
79	29,5	43,2	1,3	18,8	355,9

(continuación)

Compuestos	IC ₅₀ (nM) de inserción de NPH en exón 20 de EGFR	IC ₅₀ (nM) de inserción de ASV en exón 20 de EGFR	IC ₅₀ (nM) de mutación L858R y T790M de EGFR	IC ₅₀ (nM) de inserción de YVMA en exón 20 de Her2	IC ₅₀ (nM) de EGFR WT A431
80	95,0	36,8	4,5	51,8	349,5
81	81,5	NA	1,1	302,6	NA
82	13,8	17,2	0,9	7,0	97,8
83	239,0	154,1	5,0	87,6	1005,2
84	259,2	115,7	0,4	1555,7	604,5
85	35,5	32,1	0,5	71,6	68,5
86	21,5	17,9	0,6	9,3	194,9
87	51,2	51,9	1,0	21,2	361,7
88	10,1	7,5	0,5	4,5	27,8
89	14,8	23,0	0,7	6,8	147,6
90	30,8	57,2	1,4	27,6	356,6
91	26,2	41,2	1,5	22,5	183,1
92	79,9	71,2	1,7	26,0	764,7
93	33,1	19,4	1,6	15,1	51,6
94	28,5	17,7	0,7	4,4	28,9
95	7,1	6,2	0,3	2,2	3,5
96	13,5	7,1	0,4	2,1	50,4
97	17,4	14,4	0,7	2,8	160,1
98	19,1	21,4	0,9	3,1	190,2
Afatinib	20,8	14,0	4,6	2,8	5,2
AZD9291	165,0	127,8	1,9	73,8	229,6
Pozotinib	2,1	2,0	1,3	0,8	1,7
EGF816	368,5	290,8	5,0	116,5	505,2
Neratinib	13,2	1,9	2,3	1,2	9,7

La IC₅₀ de los compuestos para células con doble mutación de EGFR L858R y T790M puede ser hasta 1500 veces más potente que la IC₅₀ de los compuestos respecto a la EGFR de tipo salvaje. La mayoría de compuestos de la presente exposición muestra una actividad de inhibición más alta de EGFR con inserciones NPH y ASV en el exón 20, e inserción YVMA en el exón 20 de Her2 en comparación con AZD9291.

EJEMPLO 101: PROLIFERACIÓN CELULAR CON EGFR (WT) Y EGFR MUTANTES

Las células WT o mutantes se sembraron en placas de 384 pocillos a las concentraciones apropiadas con medio de crecimiento correspondiente suplementado con FBS al 10 % para cada experimento; se prepararon placas idénticas por duplicado y las placas se incubaron durante la noche. Al día siguiente, una de cada par de placas recibió una dosis de los compuestos sometidos a ensayo a una serie de concentraciones, y la otra placa por duplicado se analizó para el valor de G0. Las placas con adición de dosis se incubaron durante 72 h adicionales a 37 °C con 5 % de CO₂ y se midió el número de células viables en cada pocillo de las placas G0 o las placas con dosis se midieron mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter 96® (Promega). Este ensayo es un método luminiscente para determinar el número de células viables mediante medición de la concentración de ATP celular mediante la detección de la actividad de la luciferasa. Se dispensaron reactivos de detección (15 µl) en cada pocillo y se incubaron las placas durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se midió la luminiscencia en cada pocillo utilizando el lector de placas Envision (PerkinElmer). El porcentaje de proliferación se calculó con la fórmula siguiente: % de proliferación = 100 × (valor G3 del pocillo de muestra-valor G0)/(valor G3 de control de DMSO-valor G0). Además, se calcularon los valores de GI₅₀ como la concentración de los compuestos requerida para una inhibición del 50 % en las curvas de ajuste óptimo, utilizando el software Genedata Screener®

Tabla 4: parámetros del ensayo de proliferación para cada línea celular

Célula	Conc. de siembra celular	Serie de conc. de los compuestos sometidos a ensayo
Ba/F3 EGFR NPH ins	1250 células/pocillo	3 µM, 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM
Ba/F3 EGFR ASV ins	1250 células/pocillo	3 µM, 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM
NCI-H1975 EGFR L858R/T790M	750 células/pocillo	3 µM, 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM

(continuación)

Célula	Conc. de siembra celular	Serie de conc. de los compuestos sometidos a ensayo
Her2 YVMAins	1500 células/pocillo	3 µM, 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM
EGFR WT	1000 células/pocillo	3 µM, 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM, 0,03 µM, 0,01 µM, 0,003 µM, 0,001 µM, 0,0001 µM

5 La Tabla 5 muestra la inhibición de la proliferación de los compuestos de ejemplo de la presente exposición y otros inhibidores de EGFR como control positivo en el ensayo de inhibición de la proliferación descrito anteriormente.

Tabla 5. Proliferación celular de EGFR (mutante y de tipo salvaje)

Ejemplo	GI ₅₀ (nM) de inserción de NPH en exón 20 de EGFR	GI ₅₀ (nM) de inserción de ASV en exón 20 de EGFR	GI ₅₀ (nM) de mutación L858R y T790M de EGFR	GI ₅₀ (nM) de inserción de YVMA en exón 20 de Her2	GI ₅₀ (nM) de EGFR WT A431
1	998,8	926,3	281,7	904,6	334,5
2	56,0	42,2	13,9	45,2	26,6
3	306,8	252,3	55,6	182,9	69,3
4	32,2	20,7	6,9	31,0	15,7
5	460,7	234,2	113,8	68,9	116,9
6	624,8	249,9	93,7	534,3	64,7
7	211,8	144,7	25,0	161,2	37,9
8	258,0	250,3	32,4	352,7	99,8
9	180,5	190,9	44,6	155,5	83,1
10	189,0	197,9	76,3	273,8	79,4
11	21,6	25,2	7,7	20,7	13,0
12	21,5	25,3	8,4	24,5	14,2
13	76,5	53,3	15,3	155,8	22,5
14	55,4	84,1	18,0	58,7	29,1
15	32,9	21,1	7,4	32,7	7,9
16	81,3	114,5	33,4	73,4	52,6
17	25,0	19,6	3,7	37,7	13,2
18	93,6	91,3	10,9	136,2	42,8
19	80,0	80,9	9,5	163,2	23,1
20	51,5	30,8	7,7	68,1	16,5
21	11,2	8,2	2,5	13,2	4,1
22	26,5	26,5	2,7	44,4	12,0
23	223,9	158,8	34,7	271,0	76,8
24	141,6	101,4	23,0	302,7	55,5
25	617,5	552,2	164,6	988,8	329,4
26	123,0	99,5	32,4	252,7	57,8
27	57,9	64,7	5,2	106,4	26,2
28	67,7	58,2	8,9	114,3	21,2
29	52,7	45,2	6,9	68,3	20,1
30	19,3	25,9	3,7	47,5	12,4
31	47,9	9,2	4,2	60,1	4,2
32	19,1	19,3	1,8	35,2	6,0
33	29,6	22,1	3,1	71,1	12,7
34	16,4	17,6	1,6	21,1	7,5
35	22,2	24,3	1,5	39,4	21,9
36	42,7	37,8	1,6	75,2	41,6
37	22,9	24,0	1,5	22,3	10,3
38	59,4	46,2	3,9	84,8	19,7
39	71,8	76,6	5,5	69,9	26,5
40	22,0	25,7	2,1	43,4	13,6
41	23,2	21,8	1,6	52,1	13,8
42	137,0	143,8	8,5	195,4	53,2
43	17,4	9,3	1,2	27,6	4,3
44	39,0	29,8	3,6	74,6	14,8
45	17,8	13,6	1,1	30,8	4,3

(continuación)

Ejemplo	GI ₅₀ (nM) de inserción de NPH en exón 20 de EGFR	GI ₅₀ (nM) de inserción de ASV en exón 20 de EGFR	GI ₅₀ (nM) de mutación L858R y T790M de EGFR	GI ₅₀ (nM) de inserción de YVMA en exón 20 de Her2	GI ₅₀ (nM) de EGFR WT A431
46	18,8	8,2	1,4	16,8	4,5
47	27,1	22,1	1,9	34,1	10,9
48	57,9	29,1	3,2	57,9	14,1
49	31,6	31,9	1,5	36,1	15,3
50	802,1	449,0	30,0	1082,3	276,7
51	52,9	35,4	1,9	104,7	13,4
52	60,4	83,2	3,3	101,3	47,1
53	89,3	84,0	4,0	136,8	71,8
54	68,0	104,2	6,1	209,5	41,3
55	62,6	44,1	3,8	88,9	14,6
56	63,8	45,1	4,2	76,6	14,3
57	14,8	11,4	1,3	18,7	6,1
58	209,7	250,8	13,1	553,0	177,9
59	29,1	29,8	2,0	62,2	10,7
60	48,6	76,3	2,5	101,8	25,0
61	18,8	25,6	2,1	87,8	12,4
62	45,8	34,8	3,2	114,3	13,3
63	17,2	13,6	1,1	23,6	4,4
64	359,0	395,0	24,2	640,5	219,5
65	381,7	484,4	29,6	776,1	233,6
66	22,6	25,4	2,3	29,1	14,9
67	32,8	21,9	2,5	46,3	18,7
68	33,0	46,1	2,8	96,7	20,8
69	58,1	70,1	5,5	89,1	12,2
70	65,8	65,4	9,1	72,0	15,4
71	74,7	89,8	8,3	86,2	34,9
72	46,1	42,3	4,1	38,9	10,4
73	43,2	27,4	3,3	26,0	8,0
74	76,8	86,6	6,0	154,7	43,0
75	73,0	90,6	19,2	29,9	11,6
76	85,9	112,8	5,4	97,7	38,3
77	81,9	101,5	3,6	108,9	32,4
78	60,0	35,7	1,4	49,2	21,5
79	167,3	175,5	13,0	232,8	123,7
80	219,8	176,8	14,8	467,1	81,5
81	135,5	149,0	4,6	353,8	35,7
82	35,8	77,7	3,6	82,4	42,0
83	300,5	340,3	38,9	678,2	252,0
84	191,3	450,3	19,1	341,0	232,5
85	63,1	80,7	22,4	128,8	51,1
86	59,8	90,9	29,1	248,9	45,8
87	139,7	155,7	24,4	827,0	84,8
88	18,8	14,0	1,8	31,2	6,9
89	63,8	114,7	2,8	158,4	63,1
90	76,4	83,1	6,1	283,5	59,4
91	64,6	69,6	2,2	148,0	31,5
92	84,7	92,1	4,9	212,5	40,6
93	105,3	83,2	7,3	166,1	21,5
94	94,9	80,9	6,4	141,3	16,5
95	20,5	16,0	3,7	15,8	2,9
96	50,0	55,6	0,8	50,0	17,8
97	74,2	86,7	3,4	93,9	38,0
98	112,2	129,4	3,1	134,9	87,8
Afatinib	196,7	100,5	284,9	17,8	3,9
AZD9291	177,4	206,7	14,5	294,5	43,7
Pozotinib	7,2	4,1	19,4	4,7	0,5

(continuación)

Ejemplo	GI ₅₀ (nM) de inserción de NPH en exón 20 de EGFR	GI ₅₀ (nM) de inserción de ASV en exón 20 de EGFR	GI ₅₀ (nM) de mutación L858R y T790M de EGFR	GI ₅₀ (nM) de inserción de YVMA en exón 20 de Her2	GI ₅₀ (nM) de EGFR WT A431
EGF816	491,3	501,5	42,5	241,9	264,8
Neratinib	700,4	88,0	109,5	5,2	15,9

La GI₅₀ de los compuestos para células con doble mutación de EGFR L858R y T790M puede ser hasta 25 veces más potente que la GI₅₀ de los compuestos respecto a la EGFR de tipo salvaje. La mayoría de compuestos de la presente exposición muestra una actividad de inhibición más alta de EGFR con inserciones NPH y ASV en el exón 20, e inserción YVMA en el exón 20 de Her2 en comparación con AZD9291.

EJEMPLO 102: PROLIFERACIÓN CELULAR BTK (WT)

Se separaron OCI-LY-10 a razón de 3.750 células/pocillo, TMD-8 y Ri-1 a razón de 2.000 células/pocillo y DB a razón de 1.250 células/pocillo, respectivamente, en placas de 384 pocillos en medio RPMI1640 con FBS al 10 %. Tras la incubación durante la noche, se incubaron todas las células con compuesto a una serie de concentraciones. Simultáneamente, se prepararon placas por duplicado de cada línea celular para medir el valor de G0. Las placas con dosis se incubaron adicionalmente durante 72 horas y se midió el número de células viables mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega), un método de luminiscencia para determinar el número de células viables mediante la medición de la concentración de ATP celular utilizando un lector de placas Envision (PerkinElmer). Se calculó el porcentaje de proliferación de la manera siguiente: % de proliferación = 100 × (valor G3 del pocillo de muestra-valor G0)/(valor G3 de control de DMSO-valor G0). Además, se calcularon los valores de GI₅₀ como la concentración de los compuestos requerida para una inhibición del 50 % en las curvas de ajuste óptimo, utilizando el software XLfit

La Tabla 6 muestra la inhibición de la proliferación de los compuestos de ejemplo de la presente exposición y otros inhibidores de BTK como control positivo en el ensayo de inhibición de la proliferación descrito anteriormente.

Tabla 6. Proliferación de células BTK

Ejemplo	GI ₅₀ de OCI-LY-10 de BTK WT (nM)	GI ₅₀ (nM) de TMD-8 BTK WT	GI ₅₀ (nM) de Ri-1 BTK WT	GI ₅₀ (nM) de DB sin activación de BCR
1	-	-	-	-
2	134,1	129,9	86,6	>3000
3	2507,7	635,4	>3000	>3000
4	8,9	77,1	61,4	>3000
5	-	-	-	-
6	210,4	334,6	288,6	>3000
7	130,37	187,55	>3000	>3000
8	88,01	1778,2	>3000	>3000
9	308,6	551,4	700,0	>3000
10	>3000	>3000	>3000	>3000
11	2,8	10,9	26,0	2795,0
12	27,8	34,5	51,2	>3000
13	54,5	56,3	120,2	>3000
14	155,3	102,3	135,5	>3000
15	4,95	2,44	6,68	1335,6
16	250,5	117,5	333,6	>3000
17	41,5	53,7	28,0	>3000
18	276,4	81,7	446,4	>3000
19	10,8	13,0	132,9	>3000
20	99,8	103,1	56,2	>3000
21	9,7	19,2	11,2	>3000
22	-	-	-	-
23	1,49	3,93	3,71	>3000
24	324,3	107,3	414,9	>3000
25	-	-	-	-
26	45,3	12,6	50,5	>3000
27	17,7	11,6	120,3	>3000
28	119,2	34,0	230,0	>3000
29	35,5	11,3	44,8	>3000

(continuación)

Ejemplo	GI ₅₀ de OCI-LY-10 de BTK WT (nM)	GI ₅₀ (nM) de TMD-8 BTK WT	GI ₅₀ (nM) de Ri-1 BTK WT	GI ₅₀ (nM) de DB sin activación de BCR
30	13,1	17,8	28,6	>3000
31	30,0	7,18	59,89	>3000
32	0,29	0,26	0,71	>3000
33	0,97	2,5	2,0	>3000
34	7,6	12,3	16,6	>3000
35	986,3	377,1	699,0	>3000
36	6,41	8,32	8,20	880,7
37	14,6	10,0	34,6	2975,8
38	0,70	1,62	1,49	>3000
39	1,74	1,69	1,47	>3000
40	15,1	15,1	11,9	>3000
41	1,57	4,57	4,92	>3000
42	-	-	-	-
43	7,6	13,6	28,5	>3000
44	6,75	4,32	10,4	>3000
45	5,25	2,33	11,6	>3000
46	2,97	0,90	6,49	2583,0
47	775,0	55,3	207,6	>3000
48	14,1	70,2	371,2	>3000
49	1248,6	107,4	565,7	>3000
50	-	-	-	-
51	6,73	3,62	10,3	>3000
52	3,2	5,8	51,3	1983,5
53	9,16	6,39	17,1	>3000
54	4,42	3,62	9,97	>3000
55	6,68	11,5	12,0	>3000
56	14,6	7,07	13,4	>3000
57	72,0	22,9	34,6	>3000
58	320,4	262,0	371,7	>3000
59	17,1	4,78	26,9	>3000
60	13,5	11,5	38,9	>3000
61	2,72	1,03	5,62	1513,0
62	5,30	3,79	84,0	>3000
63	63,3	11,6	14,9	>3000
64	-	-	-	-
65	-	-	-	-
66	>3000	581,94	>3000	>3000
67	20,4	16,0	47,9	>3000
68	11,4	3,6	13,6	2511,0
69	74,5	10,1	13,9	>3000
70	22,2	10,2	88,9	>3000
71	12,4	4,8	23,5	2954,4
72	2,9	7,3	33,3	>3000
73	16,3	3,75	150,6	>3000
74	3,9	9,1	82,0	>3000
75	45,5	133,0	250,2	>3000
76	2,93	8,44	5,93	1071,9
77	1,23	1,19	1,55	1753,0
78	6,2	10,3	77,8	>3000
79	8,1	14,4	80,9	>3000
80	23,7	40,2	>3000	>3000
81	-	-	-	-
82	76,1	202,7	310,4	>3000
83	-	-	-	-
84	31,2	39,8	136,6	>3000
85	1,1	2,6	11,0	>3000
86	7,8	11,4	18,6	>3000
87	22,3	13,7	48,0	1205,3
88	1,57	6,49	11,97	>3000

(continuación)

Ejemplo	GI ₅₀ de OCI-LY-10 de BTK WT (nM)	GI ₅₀ (nM) de TMD-8 BTK WT	GI ₅₀ (nM) de Ri-1 BTK WT	GI ₅₀ (nM) de DB sin activación de BCR
89	11,4	9,86	17,5	>3000
90	82,7	45,0	83,8	>3000
91	86,8	58,0	79,4	>3000
92	227,9	63,8	145,8	1198,8
93	0,92	3,1	3,2	>3000
94	21,6	94,8	209,2	>3000
95	0,29	1,16	971,41	>3000
96	7,04	2,80	25,1	2993,1
97	24,0	18,6	54,7	>3000
98	114,6	71,5	108,3	>3000
Afatinib	1035,7	1159,2	1032,1	656,9
AZD9291	1043,9	1092,7	2047,3	1017,2
Pozotinib	1001,4	2405,3	1227,9	>3000
EGF816	234,8	165,9	896,7	>3000

- 5 Tal como se muestra en la Tabla 7, posteriormente, los compuestos de ejemplo dados a conocer en la presente invención mostraron mejor potencia y una ocupación de receptores más alta a una concentración de fármaco más baja que ACP-196 e ibrutinib.

Ensayo de p-BTK

- 10 Las suspensiones de células Ramos en RPMI1640 (Gibco) con FBS al 1,5 % (Invitrogen) se distribuyeron equitativamente en una placa blanca de volumen pequeño de 384 pocillos. Los compuestos se diluyeron con Platemate plus (Thermo) y se añadieron a las placas de ensayo utilizando un manipulador de líquidos ECHO 555 (Labcyte), para proporcionar una concentración final de DMSO al 0,1 %. A continuación, se incubaron las placas de ensayo durante 30 minutos a 37 °C con 5 % de CO₂. Se añadieron 300 µM de pervanadato (3X) a cada pocillo y las placas de ensayo
- 15 se incubaron nuevamente durante 60 minutos a 37 °C con 5 % de CO₂. Se detectó fosfo-BTK (Tyr223) utilizando los reactivos HTRF® (Cisbio) siguiendo el protocolo de ensayo de un plato del fabricante.

Ensayo de inmunosorción ligada a enzima de nivel de ocupación de sitio diana de Btk

- 20 Un método de ensayo de inmunosorción ligada a enzima (ELISA) para la detección de Btk no inhibido libre en lisados de ratón y humanos. Se incubó sangre completa humana o de ratón con compuesto durante 2 horas a 37 °C. La sangre completa se lisó en tampón de lisis helado que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM y Triton X-100 al 1 %. A continuación, los lisados celulares se incubaron con ibrutinib-biotina a una concentración final de 1 µM. Se transfirieron las muestras a una placa ELISA de 96 pocillos recubierta con estreptavidina y se mezclaron
- 25 bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadió el anticuerpo α-Btk (1:500; número de clones D3H5, Cell signaling Technology, Danvers, MA, EE. UU.) al pocillo y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras lavar, se añadió anticuerpo de cabra anticonejo α-HRP (dilución 1:5000 en PBS+ Tween-20 al 0,05 % + BSA al 1 %) a cada pocillo y se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. Se reveló el ELISA con adición de tetrametilbencidina (TMB), seguido de solución de parada y lectura a DO 450 nm.

30

Tabla 7. Ensayo de marcador PD de BTK y resultados del ensayo de nivel de ocupación de receptores.

Compuesto n°	p-BTK (Romas)	Nivel de ocupación (Romas)	Nivel de ocupación (PBMC)
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
23	1,6	1,1	1,1
38	1,3	0,8	1,7
39	0,9	1,0	1,3
52	2,9	0,6	2,9
53	3,8	3,1	3,8
77	1,6	0,49	1,7
80	5,8	3,4	5,7
ACP-196	12,7	7,4	3,4
Ibrutinib	1,6	0,17	0,23

EJEMPLO 103: ENSAYO *IN VITRO* DE ACLARAMIENTO DE HEPATOCITOS DE RATA/HUMANOS

35

Se utilizó el protocolo de ensayo de estabilidad metabólica de hepatocitos de rata/humanos para determinar el aclaramiento de los compuestos de la presente exposición *in vitro*.

Se obtuvieron hepatocitos de rata de género masculino y hepatocitos humanos de género mixto a partir de proveedores comerciales (p.ej., Bioreclamation/VT) y se almacenaron a -150°C antes de la utilización. Se prepararon soluciones madre 10 mM en DMSO de los compuestos sometidos a ensayo. Se introdujo medio de descongelación y suplemento de medio de incubación (sin suero) en un baño de agua a 37°C durante por lo menos 15 minutos antes del uso. Se diluyeron las soluciones madre a 100 μM mediante la combinación de 198 μl de acetonitrilo y 2 μl de solución madre 10 mM.

Se extrajeron los viales de hepatocitos crioconservados del almacenamiento, asegurándose de que los viales se mantenían a temperaturas criogénicas. Se descongelaron los viales en un baño de agua a 37°C bajo agitación suave. Se mantuvieron los viales en un baño de agua hasta que todos los cristales de hielo se hubiesen disuelto y ya no fuesen visibles. Se pulverizaron los viales con etanol al 70 % antes de transferirlos a una cabina de bioseguridad. Y a continuación se vertió el contenido en tubos cónicos intermedios de congelación de 50 ml. Se centrifugaron los viales a 100 g durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se aspiró el medio de descongelación y los hepatocitos se resuspendieron con medio de incubación sin suero, rindiendo $\sim 1,5 \times 10^6$ células/ml.

Se midió la viabilidad y densidad celulares utilizando un ensayo de exclusión de azul tripán y seguidamente se diluyeron las células con medio de incubación sin suero a una densidad celular de trabajo de 1×10^6 células viables/ml. Una parte de los hepatocitos a una densidad de 1×10^6 células viables/ml se sometió a ebullición durante 10 min antes de añadirlos a la placa como control negativo para eliminar la actividad enzimática de manera que se observase poca o ninguna renovación del sustrato. Los hepatocitos inactivados se utilizaron para preparar muestras negativas, que se utilizaron para excluir el factor de confusión que resulta de la inestabilidad del producto químico mismo.

Se dispensaron alícuotas de 247,5 μl de hepatocitos en cada pocillo de una placa no recubierta de 96 pocillos. La placa se introdujo en el incubador en un agitador orbital durante aproximadamente 10 minutos. Se añadieron alícuotas de 2,5 μl de los compuestos de ensayo 100 μM a los pocillos respectivos de la placa de 96 pocillos no recubierta, a fin de iniciar la reacción. Este ensayo se llevó a cabo por duplicado. La placa se incubó en el incubador en un agitador orbital en los puntos temporales designados. Se transfirieron 20 μl del contenido y se mezclaron con 6 volúmenes (120 μl) de acetonitrilo frío con patrón interno para terminar la reacción en los puntos temporales 5, 15, 30, 45, 60, 80 y 100 minutos. Las muestras se centrifugaron durante 20 minutos a 4000 g y se utilizaron alícuotas de 100 μl de los sobrenadantes para el análisis de CL-EM/EM para la medición de los compuestos de ensayo.

Se estimó el aclaramiento *in vitro* de los hepatocitos basándose en la determinación de la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de desaparición de los compuestos a partir de sus concentraciones iniciales. Se calcularon las proporciones de superficies de pico de cada compuesto (de ensayo o de control) respecto a IS. Se representó gráficamente la curva de $\text{Ln}(\% \text{ de control})$ frente al tiempo de incubación (min) y se calculó la pendiente de una línea de ajuste lineal. Se calculó la constante k de la tasa de eliminación de fármaco (min^{-1}), la $T_{1/2}$ (min) y el aclaramiento intrínseco *in vitro* CL_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{E6}$) de acuerdo con las ecuaciones siguientes:

$$k = - \text{pendiente}$$

$$T_{1/2} = 0,693/k$$

$$\text{CL}_{\text{int}} = k/C_{\text{hep}}$$

en la que C_{hep} (células $\times \mu\text{l}^{-1}$) es la densidad celular en el sistema de incubación.

Se muestran datos de ejemplo a continuación, en la Tabla 8.

Tabla 8. Aclaramiento intrínseco de hepatocitos humanos y de rata

Ejemplos	CL_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/10^6$ células) de hepatocitos de rata	CL_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/10^6$ células) de hepatocitos humanos
Ejemplo 11	1,61	7,12
Ejemplo 22	78,4	9,78
Ejemplo 33	6,99	2,77
Ejemplo 36	>300	10,33
Ejemplo 37	67,7	11,77
Ejemplo 51	5,97	4,02
Ejemplo 52	13,3	3,29
Ejemplo 53	12,3	4,04
Ejemplo 59	14,1	3,75
Ejemplo 61	7,9	2,71
Ejemplo 68	17,5	3,89
Ejemplo 69	10,7	4,12

(continuación)

Ejemplos	Cl_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/10^6$ células) de hepatocitos de rata	Cl_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/10^6$ células) de hepatocitos humanos
Ejemplo 70	12,9	3,69
Ejemplo 73	6,15	1,1
Ejemplo 76	13,9	4,01
Ejemplo 77	15,8	7,87
Ejemplo 79	24,1	7,36
Ejemplo 80	15,5	2,81
Ejemplo 86	16,2	4,32
Ejemplo 89	NA	3,84
Ejemplo 91	NA	8,57
Ejemplo 93	11,5	5,01
Ejemplo 96	13,2	1,42
Ejemplo 97	NA	4,25
Ejemplo 98	NA	7,6

Debido a que los hepatocitos contienen enzimas metabólicas tanto de fase I como de fase II, el ensayo de aclaramiento en hepatocitos de rata/humanos podría reflejar el aclaramiento intrínseco en el hígado. Como ensayo de cribado primario, se utilizó para seleccionar los compuestos para la siguiente ronda en estudios *in vivo* de farmacocinética en la rata, y para predecir el aclaramiento hepático humano en caso de establecer en la rata la extrapolación *in vitro-in vivo*.

EJEMPLO 104: ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS *IN VIVO*

Para los estudios farmacocinéticos en ratas, se obtuvieron seis ratas Han Wistar macho de Beijing Vital River y recibieron dosis orales del compuesto de ensayo a una dosis de 10 mg/kg en Tween-80 al 0,5 % e hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5 % (v/p). A las 0,5, 1, 2, 4, 78 y 16 horas después de la dosis, se recogieron muestras de sangre (>100 μl /punto temporal) de la vena porta y mediante punción cardíaca en tubos anticoagulados con K_2EDTA y a continuación se centrifugaron inmediatamente a 1500 g durante 5 min a 4 °C para separar el plasma. Las muestras de plasma se desproteinizaron con 4 veces de acetonitrilo (incluyendo el patrón interno), agitando con vórtex durante 10 minutos y centrifugando durante 10 minutos a 4000 g a 4 °C. Los sobrenadantes se sometieron a análisis de CL/EM/EM (API5500, Applied Biosystems, Foster City). Se obtuvieron dos grupos de curvas patrón, al inicio y final de cada lote del análisis de muestras de plasma.

Se midió la absorción de compuesto mediante la concentración máxima ($C_{\max}$) de AUC en la vena porta (AUC_{HPV}) y AUC sistémica (AUC_{SYS}) en ratas tras la administración oral. La dosis es la dosis real utilizada en el estudio SOA. En la Tabla 9, a continuación, se proporcionan los compuestos sometidos a ensayo de ejemplo.

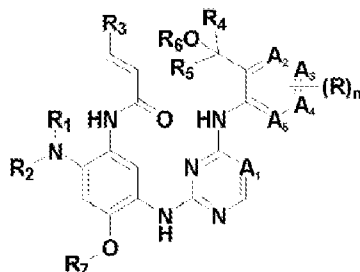
Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos en la rata de compuestos sometidos a ensayo de ejemplo.

Ejemplos	Dosis oral real (mg/kg)	$C_{\max}$ (ng/ml) SOA	AUC_{SYS} (ng·h/ml)/(mg/kg) SOA DN
Ejemplo 33	9,77	370	432
Ejemplo 52	7,17	99	103
Ejemplo 53	12,6	195	116
Ejemplo 79	3,91	52,5	50,1
Ejemplo 86	5	76,5	77,8
Ejemplo 93	10	498	249

El estudio tiene el objetivo de evaluar la exposición sistémica de los compuestos de ensayo en términos de $C_{\max}$ y AUC, contribuida por la absorción oral, el metabolismo intestinal y la extracción hepática. Se utilizará para seleccionar compuestos para el estudio farmacocinético *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,

A₁ es N o CR₈,

A₂, A₃, A₄ y A₅ son, cada uno independientemente, N o CR₉, en los que no más de uno de A₂, A₃, A₄ y A₅ es N,

R₁ y R₂ son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, -NR^aR^b, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, en donde cada uno de alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos y heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos puede estar no sustituido o mono-

o multisustituido con alquilo C₁₋₁₂, en donde, R^a y R^b, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituido con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₁₂,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos opcionalmente mono- o multisustituido con halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₁₂.

o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 12 elementos que opcionalmente comprende uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, -NR^aR^b, o alquil C₁₋₁₂-NR^aR^b,

R₃ es H, alquilo C₁₋₁₂ o -alquil C₁₋₁₂-NR^aR^b,

R₄ y R₅ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ opcionalmente mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, o alcoxi C₁₋₁₂,

o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 10 elementos que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂ o alcoxi C₁₋₁₂,

R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituido con deuterio, tritio, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂ o alcoxi C₁₋₁₂,

R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con deuterio, tritio, halógeno o hidroxilo,

R₈ es hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C₁₋₁₂,

R₉ es nulo, hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituidos con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C₁₋₁₂,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

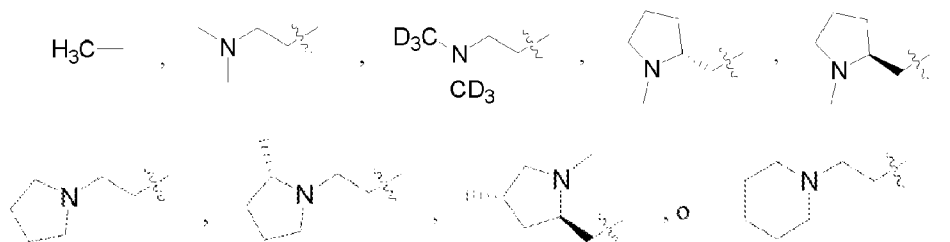
cada R es, independientemente, hidrógeno, deuterio, tritio, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, carbociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, o heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 10 elementos, que está fusionado con el anillo al que está unido, que opcionalmente puede estar mono- o, independientemente, multisustituido con uno o más de deuterio, tritio, halógeno o alquilo C₁₋₁₂.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A₁ es N o:

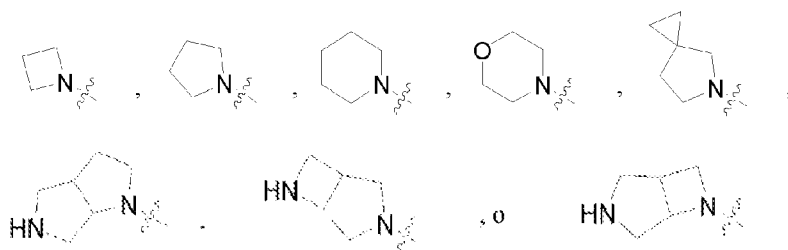
en el que A₁ es CH, o

en el que A₂, A₃, A₄ y A₅ son, cada uno independientemente, CR₉.

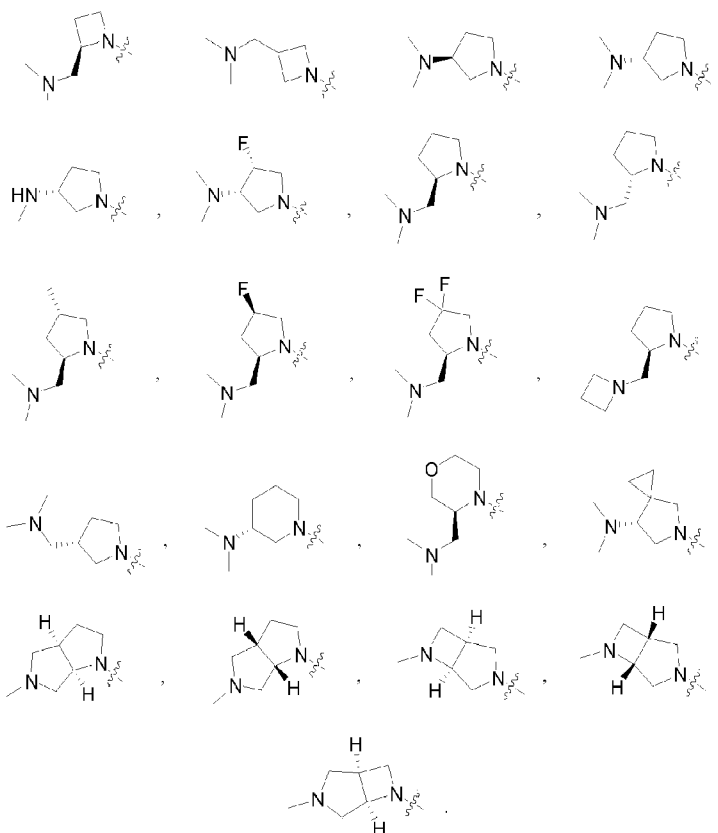
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ se seleccionan, cada uno independientemente, de:



o en el que R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico o policíclico de 3 a 12 elementos seleccionado de:



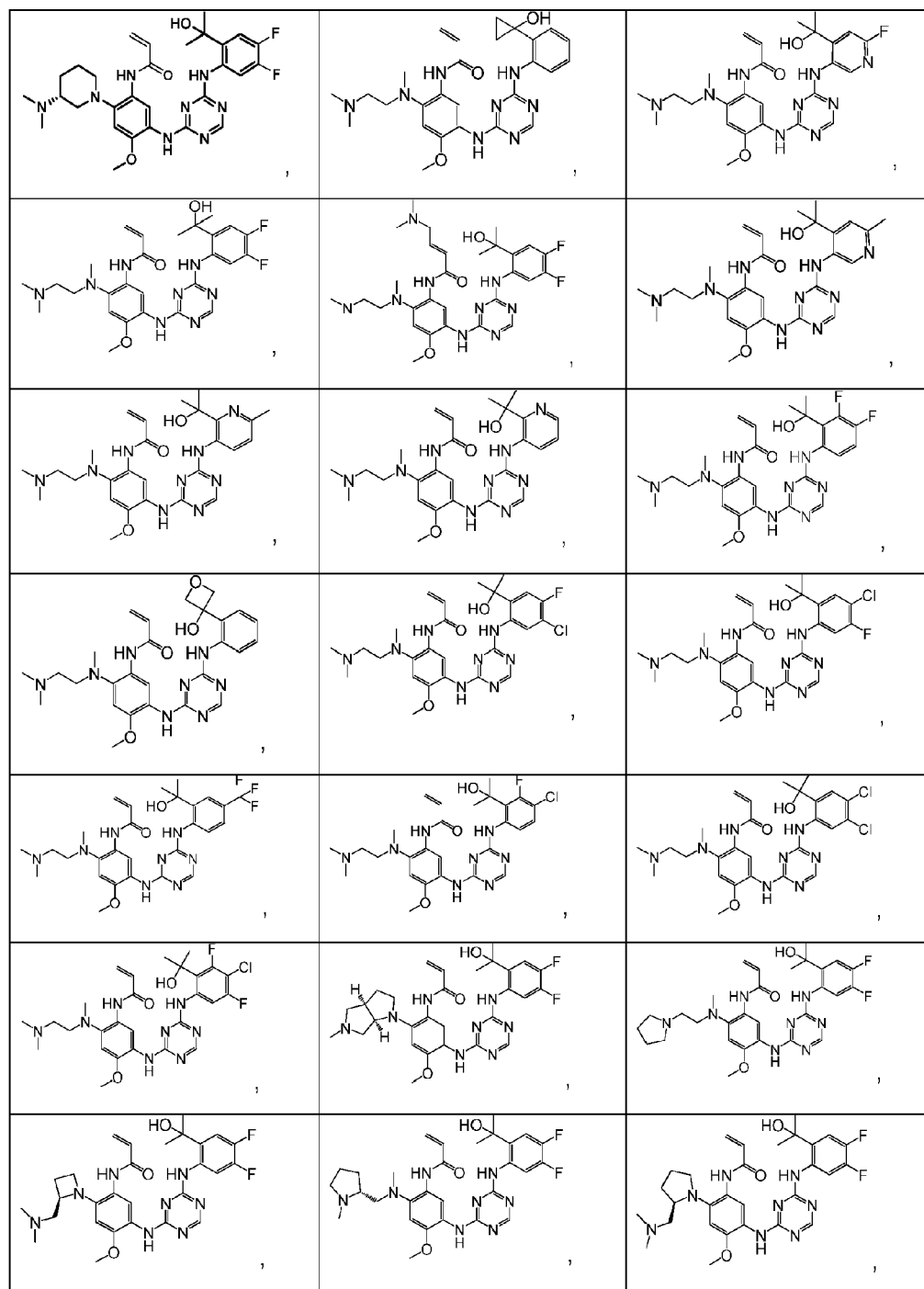
que opcionalmente pueden estar mono- o, independientemente, multisustituídos con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, -NR^aR^b, o -alquil C₁₋₁₂-NR^aR^b, o en el que R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman:

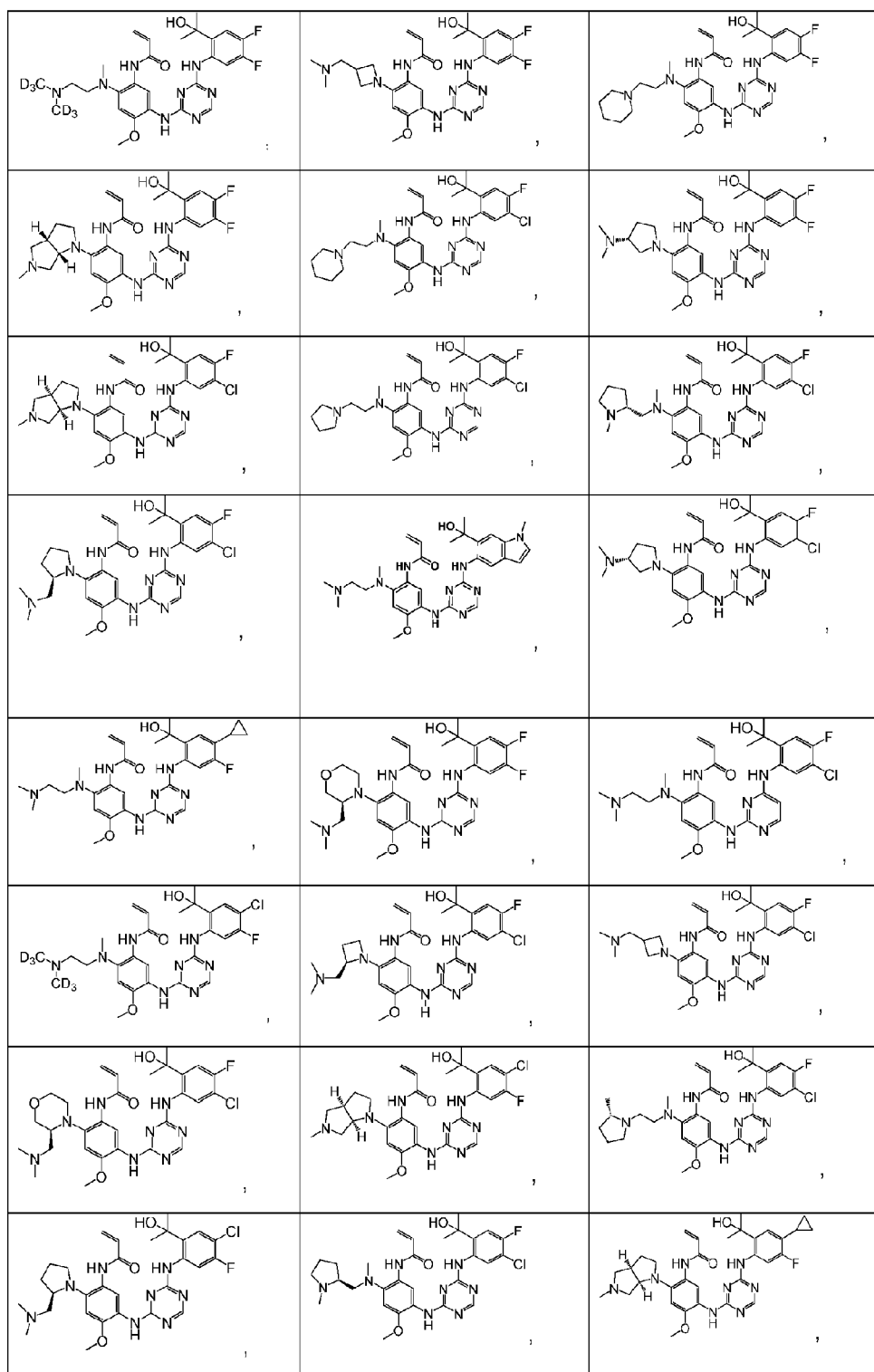


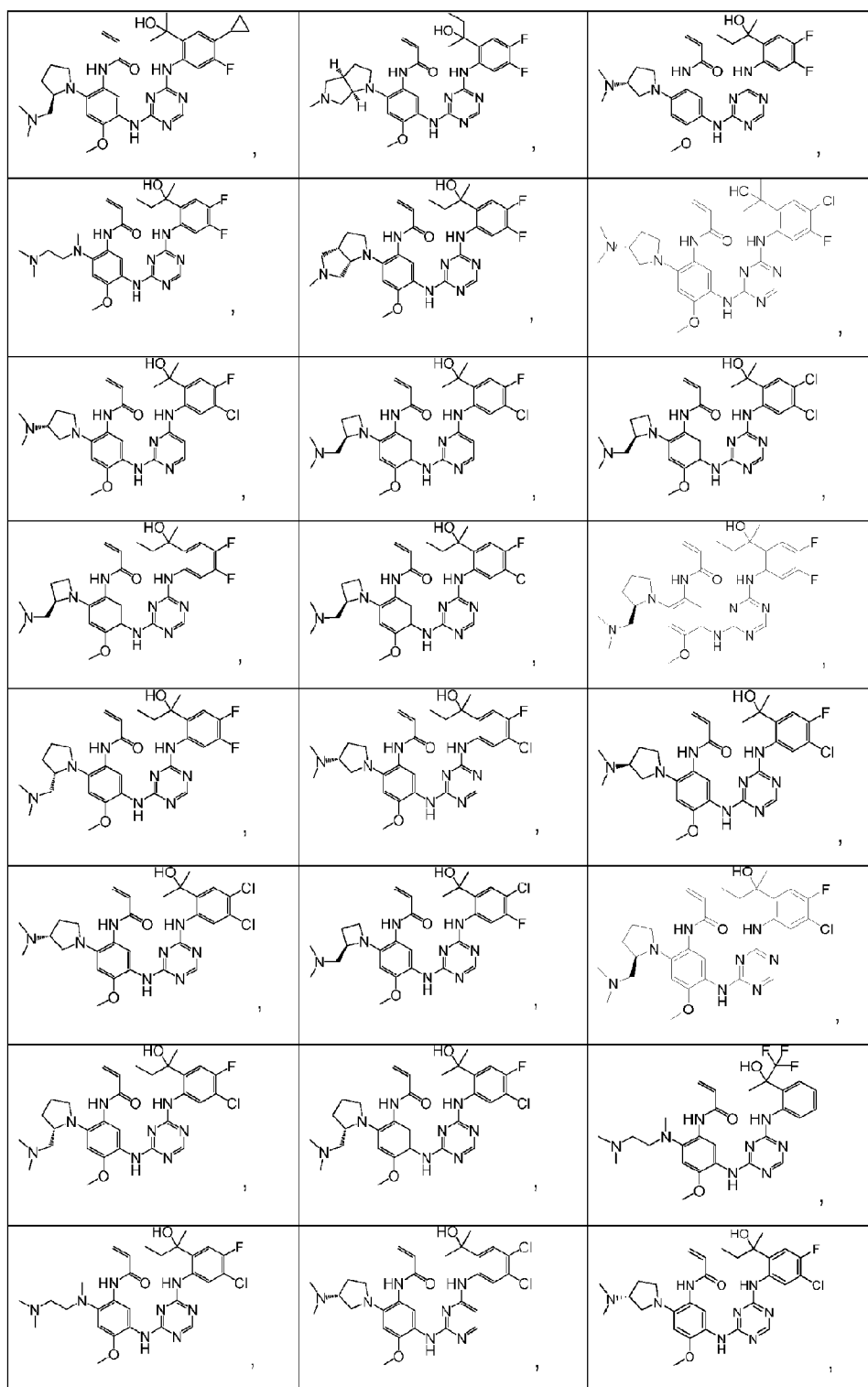
o

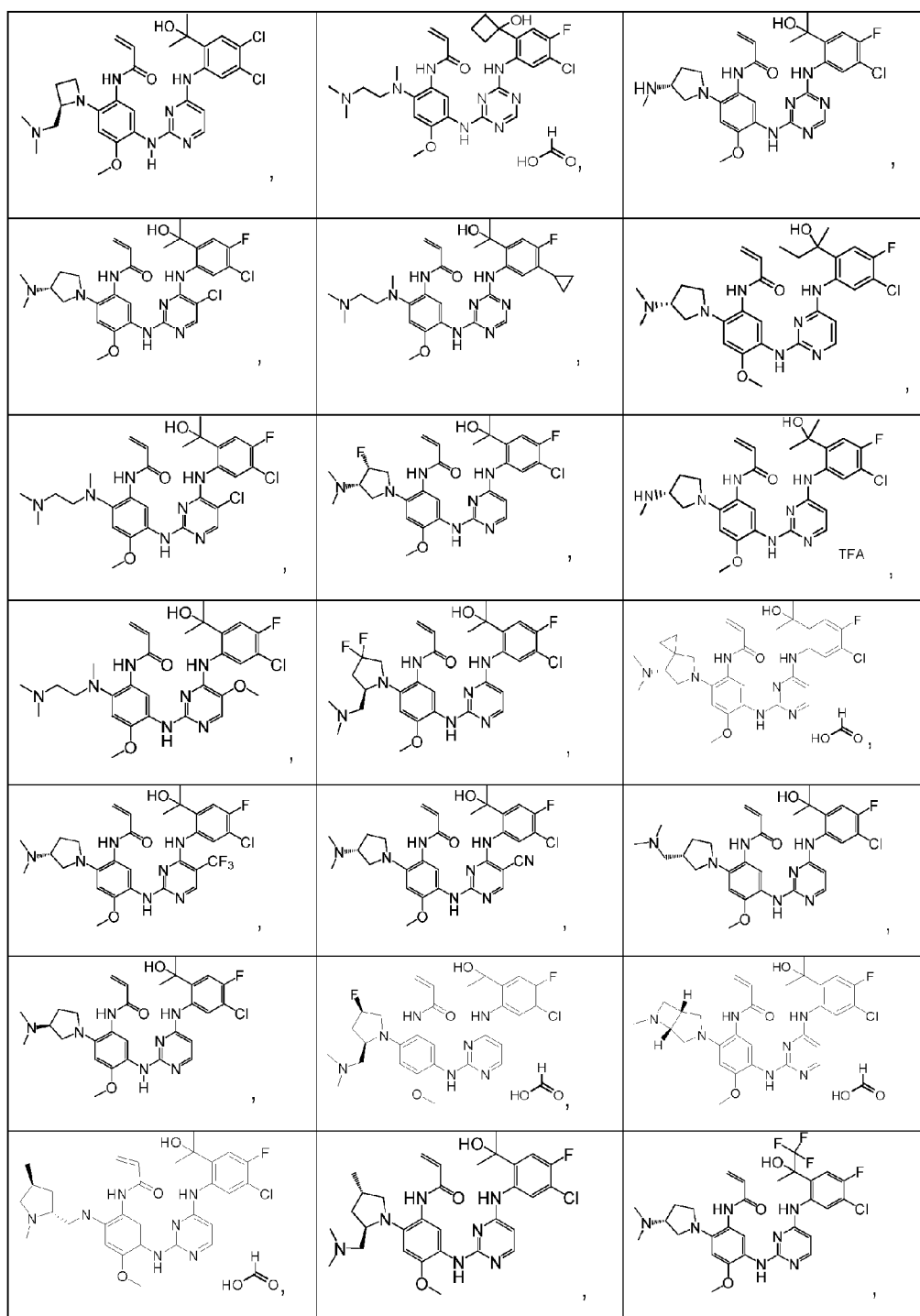
en el que n es 2, A₂ y A₅ son CH, A₃ y A₄ están, cada uno independientemente, sustituido en CH con R; R es, cada uno independientemente, halógeno, y R₄ y R₅ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆ no sustituido.

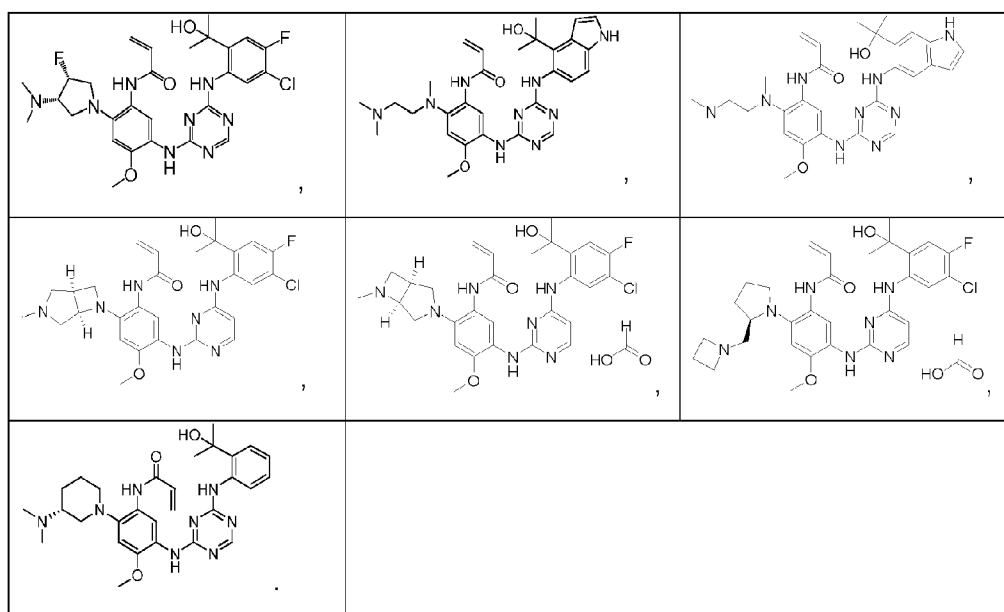
4. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:











5. Compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma cristalina.
6. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I), sales, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un primer ingrediente activo, y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
7. Compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para la utilización como un medicamento para inhibir EGFR.
8. Compuesto, o sal, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para la utilización en un método de inhibición de ErbB o BTK mediante la utilización de uno o más compuestos, o sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6.
9. Compuesto, o sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para la utilización en un método de tratamiento de una enfermedad asociada a ErbB o enfermedades asociadas a BTK en un sujeto, que comprende la administración en el sujeto de una cantidad eficaz de uno o más compuestos, o sales, ésteres, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6.
10. Compuesto o composición para la utilización según la reivindicación 7, en el que el sujeto es un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.
11. Compuesto o composición para la utilización según la reivindicación 9, en el que la enfermedad asociada a ErbB es cáncer.
12. Compuesto o composición para la utilización según la reivindicación 9, en el que la enfermedad asociada a BTK es una enfermedad oncológica o una enfermedad autoinmunitaria.
13. Compuesto o composición para la utilización según la reivindicación 9, en el que la enfermedad oncológica es linfoma o leucemia, o en el que la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren.
14. Compuesto o composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que ErbB es EGFR o Her2, preferentemente es EGFR mutante o Her2 mutante.
15. Compuesto o composición para la utilización según la reivindicación 14, en el que el EGFR mutante se selecciona del grupo que consiste en EGFR D761_E762insEAFQ, EGFR A763_Y764insHH, EGFR

M766_A767instAI, EGFR A767_V769dupASV, EGFR A767_S768insTLA, EGFR S768_D770 dupSVD, EGFR
 S768_V769insVAS, EGFR S768_V769insAWT, EGFR V769_D770insASV, EGFR V769_D770insGV, EGFR
 V769_D770insCV, EGFR V769_D770insDNV, EGFR V769_D770insGSV, EGFR V769_D770insGW, EGFR
 V769_D770insMASVD, EGFR D770_N771insSVD, EGFR D770_N771insNPG, EGFR D770_N771insAPW,
 5 EGFR D770_N771insD, EGFR D770_N771insDG, EGFR D770_N771insG, EGFR D770_N771insGL, EGFR
 D770_N771insN, EGFR D770_N771insNPH, EGFR D770_N771insSVP, EGFR D770_N771insSVQ, EGFR
 D770_N771insMATP, EGFR delD770insGY, EGFR N771_P772insH, EGFR N771_P772insN, EGFR
 N771_H773dupNPH, EGFR delN771insGY, EGFR delN771insGF, EGFR P772_H773insPR, EGFR
 P772_H773insYNP, EGFR P772_H773insX, EGFR P772_H773insDPH, EGFR P772_H773insDNP, EGFR
 10 P772_H773insQV, EGFR P772_H773insTPH, EGFR P772_H773insN, EGFR P772_H773insV, EGFR
 H773_V774insNPH, EGFR H773_V774insH, EGFR H773_V774insPH, EGFR H773_V774insGNPH, EGFR
 H773_V774dupHV, EGFR H773_V774insG, EGFR H773_V774insGH, EGFR V774_C775insHV, EGFR
 delección del exón 19, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M, EGFR delección del exón 19/T790M,
 15 EGFR S768I, EGFR G719S, EGFR G719A, EGFR G719C, EGFR E709A/G719S, EGFR E709A/G719A,
 EGFR E709A/G719C, y EGFR L861Q, o
 en el que Her2 mutante se selecciona del grupo que consiste en Her2 A775_G776insYVMA, Her2
 delG776insVC, Her2 V777_G778insCG y Her2 P780_Y781insGSP.

16. Compuesto de fórmula (I), o sal, éster, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del
 mismo, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un segundo
 20 agente terapéutico, preferentemente un agente antitumoral.