

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 926**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2015 E 21171619 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024 EP 3929190**

54 Título: **Compuestos y composiciones para modular las actividades cinasa de mutantes del EGFR**

30 Prioridad:

13.10.2014 US 201462063394 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2025

73 Titular/es:

**YUHAN CORPORATION (100.00%)
74 Noryangjin-ro, Dongjak-gu
Seoul 06927, KR**

72 Inventor/es:

**SUH, BYUNG-CHUL;
SALGAONKAR, PARESH DEVIDAS;
LEE, JAEKYOO;
KOH, JONG SUNG;
SONG, HO-JUHN;
LEE, IN YONG;
LEE, JAESANG;
JUNG, DONG SIK;
KIM, JUNG-HO y
KIM, SE-WON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 009 926 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para modular las actividades cinasa de mutantes del EGFR

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos para preparar nuevos compuestos químicos que muestran actividad de inhibición contra ciertas formas mutadas de EGFR.

10 Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas catalizan la transferencia del fosfato terminal desde el ATP o el GTP al grupo hidroxilo de residuos de proteínas de tirosina, serina y/o treonina. Las proteínas cinasas se clasifican en familias por los sustratos que fosforilan, por ejemplo, las proteínas tirosina cinasas (PTK) y las proteínas serina/treonina cinasas. La fosforilación a través de la proteína cinasa produce un cambio funcional de la proteína diana (sustrato) al cambiar la actividad enzimática, ubicación celular o asociación con otras proteínas. Las proteínas cinasas juegan un papel vital en la variedad de procesos celulares; proliferación celular, supervivencia celular, metabolismo, utilización de hidratos de carbono, síntesis de proteínas, angiogénesis, crecimiento celular y respuesta inmunitaria.

La mala regulación de las proteínas cinasas se ha implicado en numerosas enfermedades y trastornos tales como trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (por ejemplo, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y síndrome del intestino inflamatorio, y psoriasis), enfermedades óseas (p. ej., osteoporosis), trastornos metabólicos (p. ej., diabetes), trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, enfermedades oculares, enfermedades cardiovasculares, cáncer, reestenosis, sensación de dolor, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas.

Entre ellos, la sobreexpresión y la regulación errónea del EGFR se encuentra comúnmente en mama, pulmón, páncreas, cabeza y cuello, así como en tumores de vejiga. El EGFR es un miembro de proteína tirosina cinasa transmembrana de la familia de receptores erbB. Tras la unión de un ligando de factor de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el receptor puede dimerizarse con EGFR o con otro miembro de la familia como erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) y erbB4 (HER4). La dimerización de los receptores erbB conduce a la fosforilación de residuos clave de tirosina en el dominio intracelular y secuencialmente a la estimulación de numerosas vías de transducción de señales intracelulares involucradas en la proliferación y supervivencia celular. La mala regulación de la señalización de la familia erbB promueve la proliferación, la invasión, la metástasis, la angiogénesis y la supervivencia del tumor y se ha descrito en muchos cánceres humanos como el de pulmón y mama.

Por lo tanto, la familia erbB es una diana racional para el desarrollo de fármacos contra el cáncer y un número de compuestos dirigidos a EGFR o erbB2 ahora están clínicamente disponibles, incluyendo gefitinib (IRESSA™) y erlotinib (TARCEVA™), el inhibidor de primera generación. Se ha descrito que las mutaciones activadoras de EGFR más comunes, L858R y del E746-A750, eran sensibles al tratamiento con gefitinib o erlotinib, pero finalmente adquirieron resistencia a la terapia con gefitinib o erlotinib, principalmente debido a la mutación del residuo *gatekeeper* T790M, que se detecta aproximadamente en la mitad de los pacientes clínicamente resistentes, lo que resulta en mutantes dobles, L858R/T790M y del E746-A750/T790M.

La importancia biológica y clínica de los mutantes de EGFR se ha reconocido en el campo y varios fármacos de segunda generación, tales como BIBW2992 (afatinib), HKI-272 y PF0299804 están en desarrollo y son eficaces contra la mutación de resistencia T790M pero muestran una fuerte inhibición concurrente del EGFR de tipo silvestre (WT), que causa efectos adversos graves. Por lo tanto, todavía existe una gran necesidad de compuestos que inhiban potentemente mutantes únicos y dobles de EGFR, así como que sean selectivos del EGFR WT para proporcionar una terapia clínica efectiva y segura para las enfermedades asociadas o mediadas por mutantes de EGFR.

El documento US-A1-2010/029610 divulga inhibidores de la cinasa del EGFR basados en pirimidinas sustituidas.

Otro ejemplo de regulación errónea de las proteínas cinasas que se ha implicado en numerosas enfermedades y trastornos es la Janus cinasa (JAK) 3. A diferencia de la expresión relativamente omnipresente de los miembros de la familia Janus, JAK1, JAK2 y Tyk2, la JAK3 se expresa predominantemente en el linaje hematopoyético como linfocitos citolíticos naturales (NK), linfocitos T, linfocitos B y células epiteliales intestinales. Dirigirse a JAK3 podría ser una estrategia útil para generar una nueva clase de fármacos inmunosupresores. Debido a la expresión primaria en las células hematopoyéticas, un inhibidor de JAK3 altamente selectivo debería tener efectos precisos sobre las células inmunitarias y defectos pleiotrópicos mínimos. La selectividad de un inhibidor de JAK3 también tendría ventajas sobre los actuales fármacos inmunosupresores ampliamente utilizados, que tienen abundantes dianas y diversos efectos secundarios. Un inhibidor de JAK3 podría ser útil para tratar enfermedades autoinmunitarias, y la leucemia y el linfoma mediados por JAK3.

Por ejemplo, también se identificaron mutaciones somáticas de JAK3 en una minoría de los pacientes con leucemia aguda megacarioblástica (LMCA), tanto en niños con síndrome de Down como adultos sin síndrome de Down, y en

un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Además, la activación de JAK3 se identificó en varios trastornos linfoproliferativos, incluidos el linfoma de células del manto, el linfoma de Burkitt, la leucemia/linfoma de linfocitos T humano, el linfoma/leucemia de linfocitos T en adultos inducidos por el virus-1 y el linfoma anaplásico de células grandes. Se demostró que la activación constitutiva de la vía JAK3/STAT tiene un papel importante en el crecimiento y la supervivencia de las células de leucemia y linfoma y en el fenotipo invasivo. Por lo tanto, la activación constitutiva de JAK3, que puede ser el resultado de mutaciones activadoras de JAK3, es una característica frecuente de varias leucemias y linfomas, de modo que la inhibición selectiva de JAK3 podría ser una diana terapéutica.

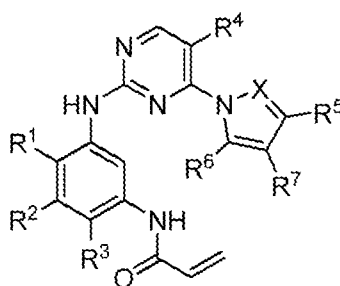
Por lo tanto, existe una gran necesidad de compuestos que inhiban de forma selectiva y potente JAK3 de tipo silvestre y mutante, además de ser selectivos de otros miembros de la familia JAK para proporcionar una terapia clínica eficaz y segura para las enfermedades asociadas o mediadas por JAK3.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a métodos para preparar nuevos compuestos químicos que presentan actividad de inhibición contra ciertas formas mutadas del EGFR.

La invención proporciona métodos para preparar derivados de pirimidina representados por la Fórmula (I) que son útiles para el tratamiento o prevención de una serie de diferentes cánceres asociados con una o más mutaciones del EGFR.

Tales compuestos tienen la fórmula general (I) así como sus sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,



I

en donde:

X es CH o N;

R¹ es H, R⁸ u -OR⁸;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³; y en donde el heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R⁸;

R³ es hidrógeno, heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹² o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R⁸;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, F, Cl, Br, CN o CF₃;

R⁵ es hidrógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno, -CH₂OH, -CH₂OR⁸, alquilo C₁₋₃, (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, (CH₂)_nNR¹¹R¹², C(O)NR⁹R¹⁰, o C(O)NR¹¹R¹², en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el alquilo C₁₋₆ o el cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con halógeno u -OR⁸, y en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está sustituido opcional e independientemente con -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, o C(O)NHR⁸;

R^{10} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o $(CH_2)_nNR^9R^9$, en donde cada n es independientemente 1 o 2;
 R^{11} y R^{12} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que R^{11} y R^{12} están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono) con halógeno, hidroxilo, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ o $-NR^{11}R^{12}$; o
 ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos R^{11} y R^{12} , en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono o nitrógeno) con $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, o $-SO_2NR^{8,2}$; y

R^{13} se selecciona de halógeno, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ o alqueno C_{2-4} ;

La presente invención se refiere a métodos para elaborar estos compuestos. Los compuestos pueden inhibir la actividad enzimática, particularmente uno o más mutantes del EGFR y la actividad de la cinasa JAK3. Mediante el uso de estos compuestos, la inhibición de la actividad cinasa puede afectar al resultado de la enfermedad.

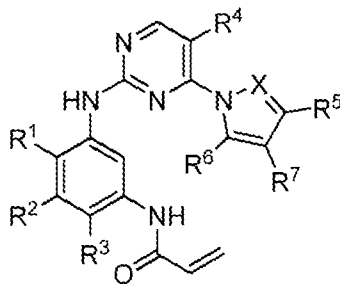
Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la visualización de transferencias Western que muestran los resultados de la inhibición del nivel de fosforilación del EGFR mutante en comparación con el EGFR de tipo silvestre.

Descripción detallada de la invención

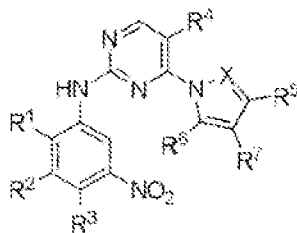
La presente invención proporciona métodos para preparar un grupo de derivados de aminopirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles para inhibir una o más proteína cinasas y para el tratamiento de enfermedades y trastornos que están mediados por la proteína cinasa, por ejemplo, enfermedades y trastornos celulares proliferativos tales como cáncer, enfermedades autoinmunitarias, infecciones, enfermedades cardiovasculares y enfermedades y trastornos neurodegenerativos.

En una primera forma de realización, se proporciona en el presente documento un método para preparar un compuesto de Fórmula (I), (estereoisómero individual, o mezcla de isómeros).



I

que comprende reducir un compuesto de fórmula (f)



f

usando un agente reductor en un primer disolvente, seguido de la formación de amida en presencia de cloruro de acrililo y una primera base en un segundo disolvente, en donde:

X es CH o N;

R¹ es H, R⁸ u -OR⁸;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³; y en donde el heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R⁸;

R³ es hidrógeno, heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹² o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R⁸;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, F, Cl, Br, CN o CF₃;

R⁵ es hidrógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno, -CH₂OH, -CH₂OR⁸, alquilo C₁₋₃, (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, (CH₂)_nNR¹¹R¹², C(O)NR⁹R¹⁰, o C(O)NR¹¹R¹², en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con halógeno u -OR⁸, y en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸ o C(O)NHR⁸;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, o (CH₂)_nNR⁹R⁹, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R¹¹ y R¹², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que R¹¹ y R¹² están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono) con halógeno, hidroxilo, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ o -NR¹¹R¹²; o

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que están unidos R¹¹ y R¹², en donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono o nitrógeno) con -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NHR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NH₂, o -SO₂NR⁸; y

R¹³ se selecciona de halógeno, CN, CF₃, R⁸, -OR⁸ o alqueno C₂₋₄.

En ciertas realizaciones, en los compuestos de Fórmula (I), R¹ es -OCH₃; R⁴ es H, -CH₃, F o Cl; R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, piridinilo, tiofenilo, furanilo, N-metil pirrolidinilo, N-metil pirazolinilo o fenilo; R⁸ es metilo; y n es 1.

En ciertas realizaciones adicionales, R² es H; R⁶ es H; R³ es morfolino, N-metil piperazinilo, piperidinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, 4-acetilpiperidinilo, N,N-dimetilamino, 1,4-oxazepan-4-ilo o 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo; y R⁷ es -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰ o -(CH₂)_nNR¹¹R¹².

En realizaciones adicionales, R⁹ es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo; y R¹⁰ es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, oxetanilo, oxetanometilo, N-metiazetínilo, N,N-dimetiletilo, o metoxietilo; y NR¹¹R¹² es azetidínilo, 3-hidroxi azetidínilo, 3-metoxi azetidínilo, pirrolidinilo, (S)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (R)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidinilo, (3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, N-metilpiperazinilo, azamorfolinilo, N-metilazapiperazinilo, N-acetil piperazinilo, o tiomorfolinilo.

En ciertas realizaciones adicionales, R⁵ es hidrógeno, metilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, 2-tiofenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 3-piridilo, 4-piridilo o fenilo.

En ciertas realizaciones, en el compuesto de Fórmula (I), R⁷ es -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰ o -(CH₂)_nNR¹¹R¹².

En ciertas realizaciones adicionales, R⁹ es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo; y R¹⁰ es metilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, oxetanilo, oxetanometilo, N-metiazetínilo, N,N-dimetiletilo, o metoxietilo; y NR¹¹R¹² es azetidínilo, 3-hidroxi azetidínilo, 3-metoxi azetidínilo, pirrolidinilo, (S)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (R)-3-hidroxi-pirrolidinilo, (3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidinilo, (3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, N-metilpiperazinilo, azamorfolinilo, N-metilazapiperazinilo, N-acetil piperazinilo o tiomorfolinilo.

En una realización, en el compuesto de Fórmula (I) R^1 es $-OCH_3$; y n es 1.

En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto mayor tal como "arilalquilo" o "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono o de 1-8 átomos de carbono (a menos que se indique lo contrario) e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, N-propilo, iso-propilo, N-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, N-pentilo, isopentilo, N-hexilo y similares. Un alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentilo, y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

El término "hetero" se refiere a la sustitución de miembro de al menos un átomo de carbono en un sistema de anillo con al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre y oxígeno.

El término "heterocicloalquilo" significa un anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono y de hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, oxígeno, sulfona, o sulfóxido. Un grupo heterocicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-heteroátomo en el grupo de anillo siempre que el grupo de anillo no se convierta en aromático por su presencia.

Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homopiperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofurano, tetrahidropirano, pirano y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a los grupos alquilo anteriormente unidos a través de oxígeno, ejemplos de los cuales incluyen metoxi, etoxi, iso-propoxi, terc-butoxi, y similares. Además, alcoxi también se refiere a poliéteres tales como $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, y similares. Un alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos e incluye, por ejemplo, fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye un anillo de fenilo condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático. El término "arilo" se puede usar indistintamente con "anillo de arilo", "grupo aromático" y "anillo aromático". Los grupos heteroarilo tienen de 4 a 14 átomos, de los cuales 1 a 9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos en un grupo aromático de 5-8 miembros. Un arilo o heteroarilo puede ser un grupo aromático mono o bicíclico. Los grupos arilo y heteroarilo típicos incluyen, por ejemplo, fenilo, quinolino, indazolo, indolilo, dihidrobenzodioxinilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, piridilo, pirimidinilo, 3-metilpiridilo, benzotienilo, 2,4,6-tribromofenilo, 4-etilbenzotienilo, furanilo, 3,4-dietilfuranilo, naftilo, 4,7-dicloronaftilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol y similares. Un arilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Tal como se usa aquí, el término "haloalquilo" se refiere a cualquier radical alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a $-OH$.

Como se utiliza en el presente documento, el término "amino" se refiere a $-NH_2$.

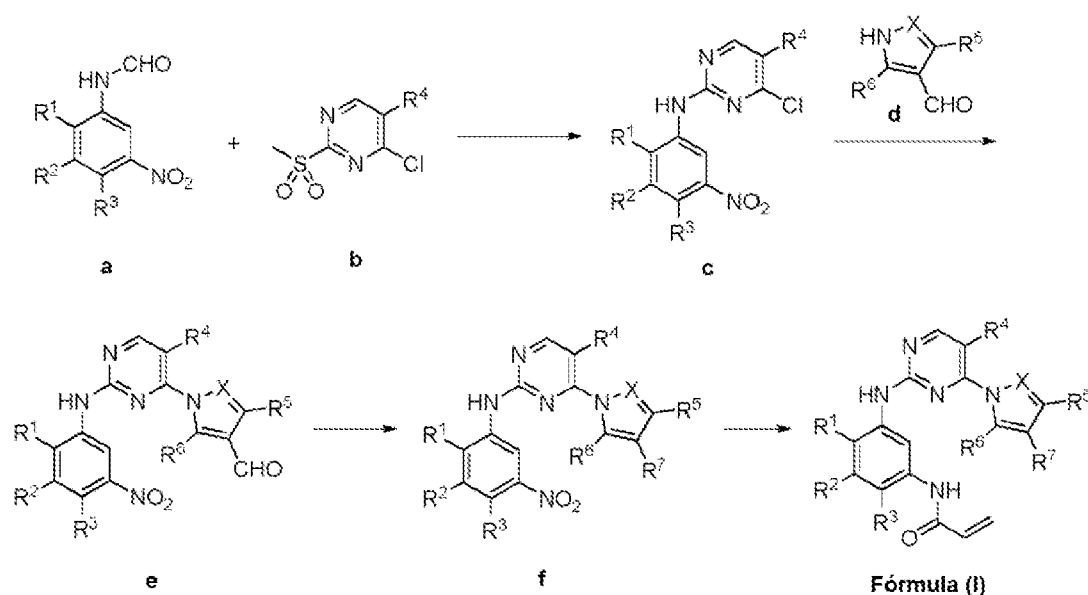
Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se refiere a cualquier derivado de hidroxilo de radical alquilo. El término "hidroxialquilo" incluye cualquier radical alquilo que tenga uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo hidroxi.

Un "sustituyente", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto molecular que está unido covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un sustituyente de anillo puede ser un resto tal como un halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo u otro grupo que está unido covalentemente a un átomo (preferiblemente un átomo de carbono o nitrógeno) que es un miembro del anillo. Los sustituyentes de grupos aromáticos generalmente están unidos covalentemente a un átomo de carbono del anillo. El término "sustitución" se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno en una estructura molecular con un sustituyente, de modo que no se

exceda la valencia en el átomo designado, y de modo que un compuesto químicamente estable (es decir, un compuesto que puede aislarse, caracterizarse, y probar su actividad biológica) resulte de la sustitución.

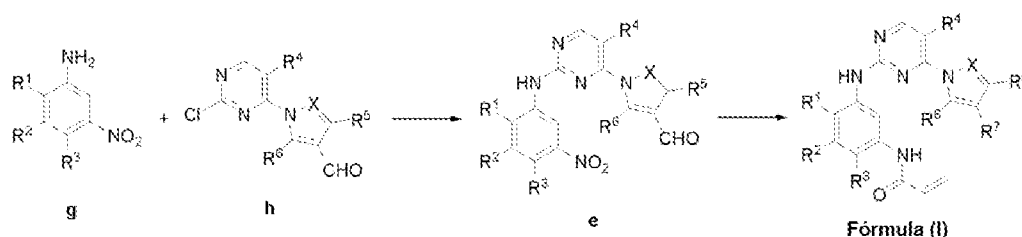
- 5 Como se describió anteriormente, ciertos grupos pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados distintos de hidrógeno en una o más posiciones disponibles, típicamente 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones, con uno o más grupos adecuados (que pueden ser iguales o diferentes). Ciertos grupos, cuando están sustituidos, están sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente. Los sustituyentes adecuados incluyen halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, hidroxilo, alcoxilo, hidroxialquilo, amino y similares.
- 10 Como se ha señalado anteriormente, la invención proporciona un método de preparación de un compuesto de Fórmula (I) mediante la reducción del compuesto de fórmula (f) usando un agente reductor en el primer disolvente, seguido de la formación de amida en presencia de cloruro de acrilóilo, la primera base en el segundo disolvente (véase el Esquema 1),
- 15 En ciertos aspectos, la invención también proporciona lo siguiente: (i) un método para preparar un compuesto de fórmula (f) mediante aminación reductora del compuesto de fórmula (e) y derivados de amina usando un agente reductor en el tercer disolvente (véase el Esquema 1); (ii) un método para preparar un compuesto de fórmula (e) mediante reacción del compuesto de fórmula (c) con intermedios heteroarilo (d) en presencia de la segunda base, en el cuarto disolvente orgánico (véase el Esquema 1); (iii) un método para preparar un compuesto de fórmula (c) mediante reacción de un compuesto de fórmula (a) con un compuesto de fórmula (b) en presencia de la tercera base en el quinto disolvente orgánico (véase el Esquema 1). La invención también proporciona un método de preparación de un compuesto de Fórmula (I) según el Esquema 1.
- 20

Esquema 1



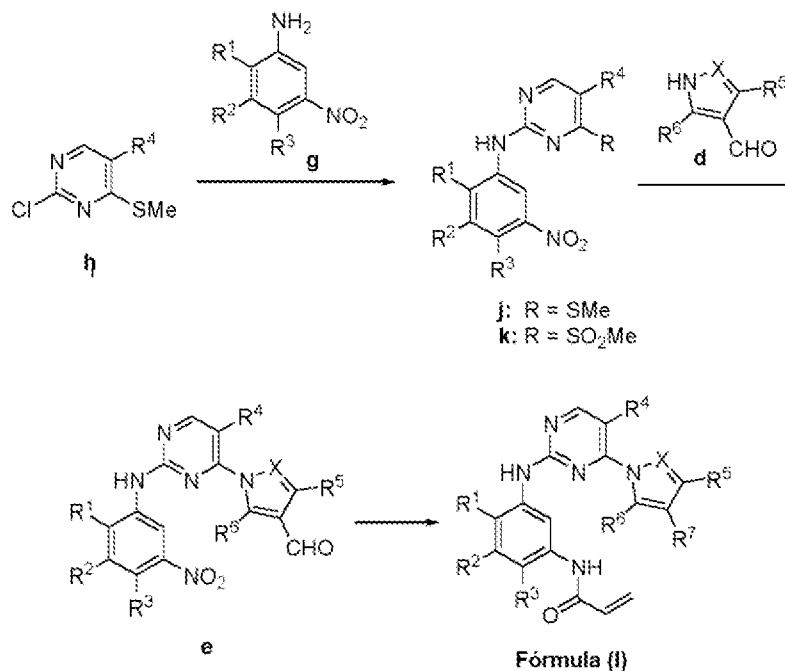
- 25 En ciertos aspectos, la invención también proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (e) por reacción del compuesto de fórmula (h) con intermedios de anilina (g) en presencia de la cuarta base en el quinto disolvente, un ligando, un catalizador de paladio en el quinto disolvente orgánico (véase el Esquema 2). La invención también proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) según el Esquema 2.
- 30

Esquema 2



En ciertos aspectos, la invención también proporciona (i) un método para preparar un compuesto de fórmula (j) a partir del compuesto de fórmula (i) con intermedios de anilina (g) con el procedimiento descrito en el documento WO2013/109882 A1; (ii) un método para preparar un compuesto de fórmula (j) a partir del compuesto de fórmula (j) por oxidación con mCPBA u Oxone® como se describe en el documento WO2013/109882 A1; (iii) un método para preparar el compuesto de fórmula (e) a partir de un compuesto de fórmula (k) por reacción con el compuesto de fórmula (d) en presencia de la segunda base en el cuarto disolvente orgánico (véase el Esquema 3). La invención también proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) según el Esquema 3.

Esquema 3



Con referencia a los Esquemas 1-3, mientras que los disolventes de reacción apropiados se pueden seleccionar por un experto habitual en la materia, el quinto disolvente orgánico se selecciona generalmente de disolventes apróticos relativamente polares tales como acetona, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diclorometano, dicloroetano o acetonitrilo; el cuarto disolvente orgánico se selecciona generalmente de disolventes apróticos tales como tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilmorfolina; el tercer disolvente orgánico se selecciona generalmente de disolventes relativamente polares tales como tetrahidrofurano, metanol, etanol, diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida; el primer disolvente generalmente se selecciona de disolventes próticos relativamente polares como metanol, etanol, terc-butanol o agua, y el segundo disolvente generalmente se selecciona de disolventes como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o agua.

Con referencia a los Esquemas 1-3, mientras que las bases y otros reactantes pueden ser seleccionados por un experto habitual en la materia, la segunda y la tercera bases se seleccionan generalmente a partir de bases tales como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, NaH, terc-BuOK, terc-BuONa, trietilamina o diisopropiletilamina; la primera base se selecciona generalmente a partir de bases tales como trietilamina, diisopropiletilamina, NaH, NaHCO₃, terc-BuOK, terc-BuONa, Cs₂CO₃, o K₂CO₃; la cuarta base se selecciona generalmente a partir de bases tales como NaH, N-BuLi, Cs₂CO₃, trietilamina o diisopropiletilamina; un catalizador de paladio generalmente se selecciona de Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂; un ligando generalmente se selecciona de BINAP, Xantphos o S-Phos; el agente oxidante se selecciona de agentes oxidantes tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) u Oxone®; y el agente reductor generalmente se selecciona de NaBH(OAc)₃, NaBH₄ o NaBH(CN)₃.

Los compuestos representativos de Fórmula (I) se enumeran a continuación:

- N-(3-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
- N-(3-(4-(4-(3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
- N-(3-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida,
- N-(3-(4-(4-(3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida,
- N-(3-(4-(4-(3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-5-metilfenil)acrilamida,

- N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 5 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
 N-(4-metoxi-3-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida,
 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-5-metilfenil)acrilamida,
 10 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 15 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)) (metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida,
 20 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(piperidin-1-il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 25 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4)-metoxipirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(4-metoxi-5-(5-metil-4-(4-((metil(1-metilacetidin-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2-morfolinofenil)acrilamida,
 30 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 35 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 (R)-N-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 40 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(piperidin-1-il)fenil)acrilamida,
 45 N-(2-((2-(dimetilamino)etil))(metil)amino)-5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(4-metoxi-5-(5-metil-4-(4-(morfolinometil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida,
 50 N-(5-(4-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 (S)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida,
 55 N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2-(dimetilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
 (R)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il))metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 60 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1,4-oxazepan-4-il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)acrilamida,
 65 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil))(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida,

- N-(2-((2-(dimetilamino)etil))(metil)amino)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
 N-(4-metoxi-5-(4-(4-(((3-metoxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-morfolinofenil)acrilamida,
 5 N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida,
 10 N-(5-(4-(3-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(5-cloro-4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-clorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 15 N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 20 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 25 N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acrilamida,
 30 N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-(acetidin-1-il)metil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 35 N-(5-(5-fluoro-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 40 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)acrilamida,
 N-(4-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-5-metoxibifenil-2-il)acrilamida,
 45 N-(5-(4-(4-(hidroximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(4-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2',5-dimetoxibifenil-2-il)acrilamida,
 50 N-(5-(4-(4-(azetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3,5-dimetil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,
 55 N-(5-(4-(4-((3-fluoroacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 60 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 65 N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-(4-(2-fluoroetil))piperazin-1-il)-4-
 metoxifenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-p-tolil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
 morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
 morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-p-tolil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-
 metoxifenil)acrilamida,
 N-(2-(acetidin-1-il)-5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-
 metoxifenil)acrilamida,
 N-(4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
 morfolinofenil)acrilamida,
 N-(2-(acetidin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-
 metoxifenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
 morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
 morfolinofenil)acrilamida,
 N-(4-metoxi-2-morfolino-5-(4-(3-fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(hidroximetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(etil)(metil)amino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
 morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-
 morfolinofenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-
 metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-
 metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-
 il)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-
 il)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-
 il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-
 il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-
 metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-
 metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-
 il)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-
 il)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-
 il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-
 il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-
 metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-il)etil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-
 metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-
 il)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-
 il)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-
 il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-
 il)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-
 metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida,
 N-(5-(4-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-

metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-((dimetilamino))metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2-(etil)(2-metoxietil))amino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(furan-3-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(5-(4-(3-(acetidin-1-ilmetil)-4-(furan-3-il)-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(3-((dimetilamino)metil)-4-(furan-3-il)-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida,

N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(3-ciclopropil-4-((etil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(2-(acetidin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((etil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida,

N-(2-(acetidin-1-il)-5-(4-(3-(acetidin-1-ilmetil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(5-(4-(3-(acetidin-1-ilmetil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-(dimetilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(2-((2-(dimetilamino)etil))(metil)amino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida,

N-(5-(4-(4-((etil)(metil)amino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar en una manera incontrolada y, en algunos casos, a la metástasis. Los tipos de cáncer incluyen, entre otros,

tumores sólidos, como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (como las leucemias).

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "mutación de EGFR" se refiere a la mutación de T790M (resistente u oncogénica), L858R (de activación), del E746-A750 (de activación) o una combinación de las mismas.

10 En ciertos aspectos, los compuestos preparados según la invención inhiben selectivamente en una mutación activadora y en un punto de mutación. En algunos aspectos, al menos una mutación activadora es una mutación de delección, del E746-A750. En algunos aspectos, al menos una mutación activadora es una mutación puntual L858R. En algunos aspectos, la al menos una mutación resistente es una mutación puntual, T790M. En algunos aspectos, la al menos una mutación de EGFR es L858R y/o T790M.

15 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "inhibición selectiva de mutante", como se usa en comparación con la inhibición de EGFR de tipo silvestre (WT), se refiere al estado en el que la invención inhibe al menos una mutación de EGFR (es decir, al menos una mutación por delección, al menos una mutación activadora, al menos una mutación resistente, o una combinación de al menos una mutación de delección y al menos una mutación puntual) en al menos un ensayo descrito en el presente documento (por ejemplo, bioquímico o celular). Como se utiliza en el presente documento, la expresión "inhibe selectivamente", tal como se utiliza en comparación con la inhibición de otras cinasas, se refiere a que esa invención presenta una inhibición insuficiente en al menos un panel de cinasas.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "selectividad por el EGFR de tipo silvestre" se refiere a que un inhibidor selectivo de al menos una mutación de EGFR, como se ha definido y descrito anteriormente y en el presente documento, inhibe el EGFR en el límite superior de detección de al menos un ensayo como se describe en el presente documento (por ejemplo, celular como se describe en detalle en la Tabla 1 y Tabla 2). La expresión "selectividad por el EGFR de tipo silvestre" puede significar que la invención inhibe el EGFR T con una CI_{50} de al menos 200-1000 nM o > 1000 nM.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "inhibidor" se refiere a un compuesto que inhibe una o más de las cinasas descritas en el presente documento. Por ejemplo, la expresión "inhibidor del EGFR mutante" se refiere a un compuesto que inhibe el receptor mutante EGFR o reduce el efecto de señalización.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en el presente documento. Dichos materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en donde está contenido.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no elimina la actividad biológica y propiedades de los compuestos descritos en el presente documento.

40 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "combinación farmacéutica" significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Los profármacos están biodisponibles por administración oral, mientras que los originales no lo están. Los profármacos mejoran la solubilidad en composiciones farmacéuticas respecto al fármaco original. Un ejemplo no limitante de un profármaco de los compuestos descritos en el presente documento es un compuesto descrito en el presente documento administrado como un éster que luego se hidroliza metabólicamente a un ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula. Otro ejemplo de un profármaco es un péptido corto unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo.

55 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "enfermedad mediada por proteína cinasa" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por una actividad de la proteína cinasa inapropiada" se refiere a cualquier cuadro clínico mediado por o modulado por proteínas cinasas descritas en el presente documento. Dichos cuadros clínicos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

60 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "enfermedad mediada por EGFR mutante" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por la actividad de EGFR inapropiada" se refiere a cualquier cuadro clínico mediado por o modulado por mecanismos cinasa de mutantes del EGFR. Tales cuadros clínicos incluyen, entre otros, CPNM, cáncer cerebral metastásico y otros cánceres sólidos.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "enfermedad mediada por JAK3" o un "trastorno o enfermedad o afección mediado por la actividad JAK3 inapropiada" se refiere a cualquier cuadro clínico mediado por o modulado por mecanismos de la cinasa JAK3. Tales cuadros clínicos incluyen, entre otros, artritis reumatoide, psoriasis y rechazo de trasplantes de órganos y algunos cánceres sólidos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", "tratado" o "tratamiento" se refiere a métodos para aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir los síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, mitigar un estado causado por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

Como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, humanos, chimpancés, monos simios, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, pájaros, peces y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "administración" o "administrar" el compuesto en cuestión se refiere a proporcionar un compuesto de la invención y/o profármacos de los mismos a un sujeto en necesidad de tratamiento.

Como se utiliza en el presente documento, el término "vehículo" se refiere a compuestos químicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en el presente documento en células o tejidos.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en el presente documento se entiende que abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se utiliza en el presente documento, significa no tener ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto a tratar.

Como se utiliza en el presente documento, el término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en el presente documento antes de la administración. Los diluyentes también se pueden usar para estabilizar los compuestos descritos en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en el presente documento que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Se puede determinar una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual usando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis. Solo a modo de ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

Proteína cinasa humana

Los compuestos preparados por los métodos de la presente invención se criban contra el panel de cinasas (tipo silvestre y/o mutación de las mismas) e inhiben la actividad de al menos una cinasa del panel de cinasas. Los ejemplos de cinasas incluyen, pero no se limitan a, cinasas de EGFR y JAK3 (dominio catalítico JH1) y sus formas mutantes. Como tales, los compuestos son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que tales cinasas contribuyen a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno asociado o mediado por dicha cinasa.

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados

por proteínas cinasas. Estas enfermedades incluyen, entre otras, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con las hormonas.

La fosforilación regula una variedad de procesos celulares tales como proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización. Se ha observado una actividad de PTK aberrante o excesiva en muchos cuadros clínicos tales como trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema inmunitario y enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema nervioso. Las enfermedades o afecciones específicas incluyen, entre otras, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra huésped, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debido a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión de pannus sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía de prematuridad, hemangiomas infantiles, cáncer de pulmón no microcítico, vejiga y cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico y pancreático, psoriasis, fibrosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad autoinmunitaria, alergia, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplantes, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinianos, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades óseas, rechazo de trasplante o de trasplante de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, choque séptico, enfermedades o trastornos de la piel fibroproliferativas y diferenciales, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos o afecciones relacionadas con el daño nervioso y la degeneración del axón posterior a una lesión cerebral o de la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones virales, enfermedad cardíaca, enfermedades de pulmón o pulmonares o enfermedades de riñón o renales y bronquitis.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR; ErbB-1; HER1 en humano) es el receptor de superficie celular para los miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (familia EGF) de ligandos de proteínas extracelulares. El receptor del factor de crecimiento epidérmico es un miembro de la familia de receptores ErbB, una subfamilia de cuatro receptores relacionados con tirosina cinasas: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). Las mutaciones que afectan la expresión o actividad de EGFR podrían provocar cáncer.

El EGFR existe en la superficie celular y se activa mediante la unión de sus ligandos específicos, incluido el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante α (TGF α). Tras la activación por sus ligandos, el EGFR experimenta una transición de una forma monomérica inactiva a un homodímero activo. Además de formar homodímeros después de la unión del ligando, el EGFR puede emparejarse con otro miembro de la familia de receptores ErbB, como ErbB2/HER2/neu, para crear un heterodímero activado. ErbB2 no tiene ligando de activación directa conocido, y puede estar en un estado activado constitutivamente o volverse activo tras la heterodimerización con otros miembros de la familia, como EGFR.

La dimerización de EGFR estimula su actividad proteína tirosina cinasa intracelular intrínseca. Como resultado, tiene lugar la autofosforilación de varios residuos de tirosina (Y) en el dominio C-terminal de EGFR. Estos incluyen Y992, Y1045, Y1068, Y1148 e Y1173 en el dominio citoplasmático. Esta autofosforilación provoca la activación y señalización en etapas posteriores por varias otras proteínas que se asocian con las tirosinas fosforiladas a través de sus propios dominios SH2 de unión a fosfotirosina. Estas proteínas de señalización en etapas posteriores inician varias cascadas de transducción de señales, principalmente las rutas MAPK, Akt y JNK, lo que conduce a la síntesis de ADN y la proliferación celular. Dichas proteínas modulan fenotipos como la migración celular, la adhesión y la proliferación. La activación del receptor es importante para la respuesta inmunitaria innata en la piel humana. El dominio de cinasa del EGFR también puede fosforilar de forma cruzada los residuos de tirosina de otros receptores con los que está agregado, y puede activarse de esa manera.

Las mutaciones que conducen a la sobreexpresión de EGFR (conocido como regulación positiva) o la hiperactividad se han asociado con diversos cánceres, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer anal y múltiples formas de glioblastoma. Estas mutaciones somáticas que involucran al EGFR conducen a su activación constante, que produce una división celular descontrolada. En el glioblastoma a menudo se observa una mutación más o menos específica del EGFR, llamada EGFRvIII. Las mutaciones, amplificaciones o regulaciones erróneas del EGFR o miembros de la familia están implicadas en aproximadamente el 30 % de todos los cánceres epiteliales.

La forma más común de cáncer de pulmón es el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) y en un subconjunto de estos pacientes, el crecimiento del tumor pulmonar es causado por la activación de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las mutaciones activadoras más comunes, que representan el 85-90 % de todas las mutaciones del EGFR, son la delección en el marco en el exón 19 (DelE746-A750) y la mutación puntual L858R en el exón 21. Las mutaciones del EGFR ocurren en el 10-15 % de pacientes con CPNM de ascendencia caucásica y en el 30-35 % de pacientes con CPNM de ascendencia asiática oriental. Las características clínicas que probablemente estén asociadas con mutaciones del EGFR son no fumadores y de etnia del este asiático.

Es bien sabido que las mutaciones activadoras del EGFR más comunes, L858R y del E746-A750 fueron sensibles al tratamiento de gefitinib o erlotinib, que están asociadas con toxicidades limitantes de la dosis como la diarrea y erupción/acné en respuesta a la inhibición del EGFR de tipo silvestre en el intestino y la piel, respectivamente. En última instancia, la resistencia adquirida a la terapia con gefitinib o erlotinib ocurre predominantemente por la mutación del residuo *gatekeeper* T790M, que se detecta en casi la mitad de los pacientes clínicamente resistentes, lo que resulta en mutantes dobles, L858R/T790M o del E746-A750/T790M.

Las metástasis cerebrales son la neoplasia intracraneal más común, que ocurre en el 8-10 % de los pacientes con cáncer, y son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo relacionadas con el cáncer. Las metástasis cerebrales se desarrollan en aproximadamente el 30 % de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Entre las diversas histologías del CPNM, la frecuencia relativa de metástasis cerebrales en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes fue mucho mayor que en pacientes con carcinoma de células escamosas.

Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de la actividad cinasa del mutante de EGFR y tienen beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad inadecuada del EGFR mutante, en particular en el tratamiento y prevención de cuadros clínicos mediados por el EGFR mutante. Tales cuadros clínicos incluyen CPNM, cáncer de mama, cáncer cerebral metastásico y otros cánceres sólidos.

Además, los compuestos preparados los métodos de la presente invención proporcionan métodos para regular, y en particular inhibir, las cascadas de transducción de señales en las que los mutantes del EGFR desempeñan un papel. El método generalmente implica poner en contacto un receptor dependiente de mutantes del EGFR o una célula que expresa un receptor dependiente de mutantes del EGFR con una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o profármaco un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, hidrato, solvato, N-óxido aceptable y/o composición de los mismos, eficaz para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos se usan para regular, y en particular inhibir, los procesos posteriores o las respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de mutantes del EGFR particular. Los métodos se ponen en práctica para regular cualquier cascada de transducción de señales en donde no se conoce el mutante del EGFR o donde posteriormente se descubre que desempeña un papel. Los métodos se ponen en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un enfoque terapéutico para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas con la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de mutantes del EGFR.

Janus cinasa 3 (JAK3)

La Janus cinasa 3 (JAK3) es una tirosina cinasa que pertenece a la familia de cinasas Janus. Otros miembros de la familia Janus incluye JAK1, JAK2 y TYK2. Son tirosina cinasas citosólicas que se asocian específicamente con los receptores de citocinas. Al carecer las proteínas receptoras de citocinas de actividad enzimática, dependen de las JAK para iniciar la señalización al unirse a sus ligandos (por ejemplo, citocinas). Los receptores de citocinas se pueden dividir en cinco subgrupos principales en función de sus diferentes dominios y motivos de activación. JAK3 se requiere para la señalización de los receptores de tipo I que usan la cadena gamma común (γ c).

A diferencia de la expresión relativamente omnipresente de la JAK1, JAK2 y Tyk2, la JAK3 se expresa predominantemente en el linaje hematopoyético, tales como los linfocitos NK, linfocitos T y linfocitos B y las células epiteliales intestinales. JAK3 interviene en la transducción de señales e interactúa con miembros de la familia STAT (transducción de señales y activadores de transcripción). JAK3 está involucrada en la transducción de señales por receptores que emplean la cadena gamma común (γ c) de la familia de receptores de citocinas tipo I (por ejemplo, IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R e IL-21R). Las mutaciones de JAK3 tienen como resultado la inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Los ratones que no expresan JAK3 tienen linfocitos T y linfocitos B que no responden a muchas citocinas.

Dado que se requiere JAK3 para el desarrollo de células inmunitarias, la orientación a JAK3 podría ser una estrategia útil para generar una nueva clase de fármacos inmunosupresores. Además, a diferencia de otras JAK, JAK3 se expresa principalmente en células hematopoyéticas, por lo que un inhibidor de JAK3 altamente específico debería tener efectos precisos sobre las células inmunitarias y defectos pleiotrópicos mínimos. La selectividad de un inhibidor de JAK3 también tendría ventajas sobre los actuales fármacos inmunosupresores ampliamente utilizados, que tienen abundantes dianas y diversos efectos secundarios. Un inhibidor de JAK3 podría ser útil para tratar enfermedades autoinmunitarias, especialmente aquellas en las que un receptor de citocina particular tiene un papel directo en la patogénesis de la enfermedad. Por ejemplo, se sabe que la señalización a través del receptor de IL-15 es importante en el desarrollo de la artritis reumatoide, y los receptores para IL-4 e IL-9 juegan un papel en el desarrollo de respuestas alérgicas.

El linfoma de linfocitos citolíticos naturales (NK)/linfocitos T de tipo nasal extranodal (NKCL) es una neoplasia agresiva con un mal pronóstico en donde, por lo general, el transductor de señal y el activador de la transcripción 3 (STAT3) se activa constitutivamente y es oncogénico. Se demostró que la activación de STAT3 resulta principalmente de la fosforilación constitutiva de la Janus cinasa 3 (JAK3) en la tirosina 980, como se observa en tres de las cuatro líneas celulares de NKCL analizadas y en 20 de las 23 muestras de tumor NKCL. En una de las líneas celulares y en 4 de

19 muestras de tumor primario NKCL, la activación constitutiva de JAK3 se relacionó con una mutación adquirida (A573V o V722I) en el dominio pseudocinasa de la JAK3. Además, se demostró que la activación constitutiva de la vía JAK3/STAT3 tiene un papel importante en el crecimiento y la supervivencia de las células NKCL y en el fenotipo invasivo. De hecho, el crecimiento de células NKCL se ralentizó *in vitro* al apuntar a JAK3 con inhibidores químicos o ARN pequeños de interferencia. En un modelo de ratón con xenoinjerto de NKCL humano, el inhibidor de JAK3 retrasó significativamente el crecimiento tumoral. Por lo tanto, la activación constitutiva de JAK3, que puede resultar de mutaciones activadoras de JAK3, es una característica frecuente del NKCL para que pueda ser una diana terapéutica.

Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de la actividad cinasa de JAK3 y tienen beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de JAK3 inapropiada, en particular en el tratamiento y prevención de cuadros clínicos mediados por JAK3. Tales cuadros clínicos incluyen artritis reumatoide, psoriasis y rechazo de trasplantes de órganos, linfoma y algunos cánceres sólidos.

Composiciones farmacéuticas, formulación y administración

Para los usos terapéuticos de los compuestos proporcionados en el presente documento, incluidos los compuestos de Fórmula (I), o sales, solvatos, N-óxidos, profármacos o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, dichos compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces ya sea solos o como parte de una composición farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas, que pueden comprender al menos un compuesto proporcionado en el presente documento, que incluye al menos un compuesto de Fórmula (I), sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, dichos compuestos y composiciones se administran solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los métodos de administración de dichos compuestos y composiciones incluyen, entre otros, administración intravenosa, inhalación, administración oral, administración rectal, parenteral, administración intravítrea, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intranasal, administración dérmica, administración tópica, administración oftálmica, administración bucal, administración traqueal, administración bronquial, administración sublingual o administración óptica. Los compuestos proporcionados en el presente documento se administran mediante formulaciones farmacéuticas conocidas, que incluyen comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular, lociones, geles, pomadas o cremas para administración tópica, y similares.

La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, entre otros, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. La dosis requerida también variará dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado.

Las formas de sal farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicetato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrógenosulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietoduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, N-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

Una sal de ácido farmacéuticamente aceptable se forma por reacción de la forma de base libre de un compuesto de Fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, incluyendo, pero no limitado a, bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico como el ácido 2-naftalenosulfónico o hexanoico. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, un bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (p. ej., 2-naftalenosulfonato) o sal hexanoato.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la correspondiente sal de adición de base o de sal de adición de ácido, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la forma de base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los derivados de profármacos de los compuestos de la invención pueden prepararse por métodos conocidos por los

expertos en la materia (por ejemplo, para más detalles, véase Saulnier y col., Bioorg. Med. Chem. Letters, 1994, 4, 1985).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por medios conocidos por el experto habitual en la materia. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en TW Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", tercera edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999. Los compuestos de la invención pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales por reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de los enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o usando complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no resulte en racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet y Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Los vehículos, diluyentes, adyuvantes, o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen comprimidos (comprimidos recubiertos) hechos de, por ejemplo Kollidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar, cápsulas (gelatina), soluciones (solución etanólica acuosa o acuosa), jarabes que contienen los principios activos, emulsiones o polvos inhalables (de varios sacáridos como lactosa o glucosa, sales y mezclas de estos excipientes entre sí) y aerosoles (soluciones inhalables con propulsor o sin propulsor).

Los excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), vehículos como polvos minerales naturales (p. ej., caolín, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (p. ej., ácido silícico y silicatos altamente dispersos), azúcares (p. ej., azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej., lignina, licores de sulfito residuales, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

Ejemplos

La presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de Fórmula (I) según la invención. Los ejemplos son solo para fines ilustrativos y no están destinados, ni deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden hacer variaciones y modificaciones sin cambiar el alcance de la invención.

La resonancia magnética nuclear (RMN) y los espectros de espectrometría de masas (EM) obtenidos para los compuestos descritos en los ejemplos siguientes y los descritos en el presente documento fueron concordantes con los de los compuestos de las fórmulas del presente documento.

Método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS):

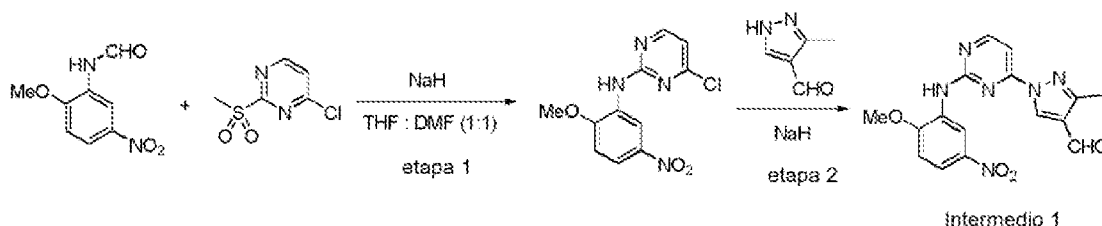
1. Las muestras se procesan en el sistema Agilent Technologies 6120 MSD con una columna de fase inversa Zorbax Eclipse XDB-C18 (3,5 µm) (4,6 x 50 mm) a temperatura ambiente con caudal de 1,5 ml/minuto.
2. La fase móvil utiliza disolvente A (agua/ácido fórmico al 0,1 %) y disolvente B (acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %): 95 %/5 % a 0 %/100 % (A/B) durante 5 minutos.
3. Los espectros de masas (m/z) se registraron usando ionización por electropulverización (ESI).
4. Los datos de ionización se redondearon al número entero más cercano.

Espectros de RMN de protón:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de RMN de ¹H se procesan en una serie Varian Mercury 300 MHz o un Bruker 500 MHz. Todos los protones observados se expresan como partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y a (ancho).

Intermedio 1: 1-(2-(2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Método A

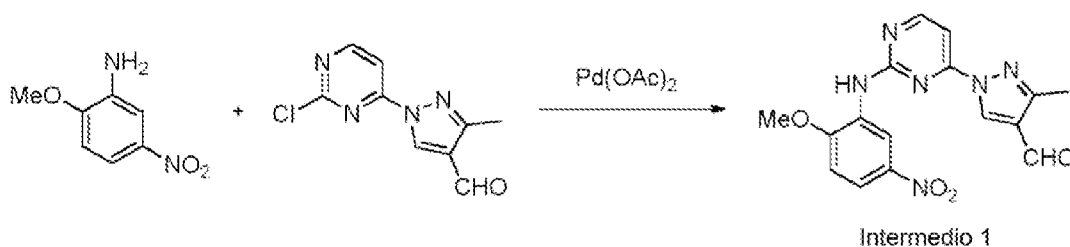
Etapa 1:

- 5 A una solución de N-(2-metoxi-5-nitrofenil)formamida (0,30 g, 1,53 mmol) en 4 ml de mezcla de THF y DMF (1:1) se
añadió 122,4 mg de NaH (60 %, 3,06 mmol) a 0 °C. La N-formamida se preparó a partir de 2-metoxi-5-nitroanilina con
ácido fórmico mediante el procedimiento conocido descrito en la Sol. Int. PCT 2006102642. La suspensión resultante
se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos y se enfrió nuevamente a 0 °C. A la mezcla resultante
10 se le añadió una solución de 4-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (0,35 g, 1,84 mmol) en 2 ml de mezcla de THF y DMF
(1:1). La 2-(metilsulfonyl)pirimidina se sintetizó usando mCPBA u Oxone® respectivamente mediante procedimientos
conocidos descritos en la Sol. Int. PCT 2007117465 y la Sol. Int. PCT 2007023105. La mezcla se agitó durante 30
minutos a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se enjuagaron con agua y luego
se secaron al vacío para dar 4-cloro-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (0,40 g, 88 %);
15 MS (ESI) m/z 281 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

- 20 A una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (59,0 mg, 0,53 mmol) en 2 ml de DMF se le añadieron 28,6 mg
de NaH (60 %, 0,72 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y
luego se enfrió a 0 °C. A la mezcla resultante se le añadió una solución del Intermedio anterior (0,10 g, 0,36 mmol) en
DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos y se inactivó con MeOH. El disolvente se eliminó a
vacío. Se añadió agua fría y el precipitado sólido se filtró para dar el Intermedio 1 deseado como un sólido amarillo
(0,11 g, 87 %); MS (ESI) m/z 355,2 $[M+H]^+$.

Método B



- 30 Se añadió 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (130 mg, 0,59 mmol) a una mezcla de 2-metoxi-
5-nitroanilina (88,6 mg, 0,53 mmol), Pd(OAc)₂ (6,5 mmol, 0,029 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
(BINAP, 36,5 mg, 0,059 mmol), K₂CO₃ (161,8 mg, 1,17 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano (desgasificado durante 20
minutos antes de su uso). El 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído se preparó mediante el
procedimiento conocido como se describe en el documento WO 2013/109882 A1.

- 35 La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 h y después se concentró a vacío. Se añadió agua fría y el sólido
precipitado se recogió por filtración, se lavó con DCM (5 ml) y se secó para dar el Intermedio 1 deseado como un
sólido amarillo (0,13 g, 65 %); MS (ESI) m/z 355,4 $[M+H]^+$.

40 Intermedio 2: 3-metil-1-(2-(3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(3-nitrofenil)formamida, se preparó el Intermedio 2 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 325,2 $[M+H]^+$.

45 Intermedio 3: 3-metil-1-(2-(3-metil-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(3-metil-5-nitrofenil)formamida, se preparó el Intermedio 3 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 339,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 4: 3-isopropil-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida y 3-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 4 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 482, [M+H]⁺.

Intermedio 5: 1-(2-(2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 5 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 369,1 [M+H]⁺.

Intermedio 6: N-(2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-amina

Usando 3-metil-1H-pirazol, se preparó el Intermedio 6 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 327,1 [M+H]⁺.

Intermedio 7: 3-metil-1-(5-metil-2-(3-metil-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 3-metil-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 7 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 353,1 [M+H]⁺.

Intermedio 8: 1-(2-(2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 8 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 355,1 [M+H]⁺.

Intermedio 9: 1-(2-(4-fluoro-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-3-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 9 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 343,1 [M+H]⁺.

Intermedio 10: 3-metil-1-(2-(4-morfolino-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

A una solución de Intermedio 9 (200 mg, 0,59 mmol), DIPEA (0,20 ml, 1,17 mmol) en DMAA (10 ml) se añadió morfolina (0,076 ml, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla se extrajo con DCM. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH en DCM) para dar el intermedio deseado como un sólido rojo (220,2 mg, 92 %); MS (ESI) m/z 410,2 [M+H]⁺.

Intermedio 11: 1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 1-(piperazin-1-il)etanona, se preparó el Intermedio 11 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 451,2 [M+H]⁺.

Intermedio 12: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 12 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 373,1 [M+H]⁺.

Intermedio 13: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 12, se preparó el Intermedio 13 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 440,2 [M+H]⁺.

Intermedio 14: 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 12, se preparó el Intermedio 14 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 455,2 [M+H]⁺.

Intermedio 15: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 12, se preparó el Intermedio 15 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 453,2 [M+H]⁺.

Intermedio 16: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(piperidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 12, se preparó el Intermedio 16 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 438,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 17: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 17 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 373,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 18: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 17, se preparó el Intermedio 18 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 440,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 19: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 19 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 387,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 20: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 19, se preparó el Intermedio 20 como se describe en la preparación del Intermedio 10; 26 MS (ESI) m/z 454,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 21: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 19, se preparó el Intermedio 21 como se describe en la preparación de Intermedio 10; MS (ESI) m/z 467,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 22: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(piperidin-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 19, se preparó el Intermedio 22 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 452,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 23: 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil))(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 19, se preparó el Intermedio 23 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 469,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 24: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el intermedio 17, se preparó el Intermedio 24 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 453,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 25: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 25 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 359,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 26: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 25, se preparó el Intermedio 26 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 426,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 27: 1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 17, se preparó el Intermedio 27 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 481,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 28: 1-(2-(4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 25, se preparó el Intermedio 28 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI)

m/z 384,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 29: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(1,4-oxazepan-4-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

5 Usando el Intermedio 17, se preparó el Intermedio 29 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 454,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 30: 1-(2-(2-metoxi-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

10 Usando el Intermedio 17, se preparó el Intermedio 30 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 467,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 31: 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

15 Usando el Intermedio 17, se preparó el Intermedio 31 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 455,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 32: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído, se preparó el Intermedio 32 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 386,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 33: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando el Intermedio 32, se preparó el Intermedio 33 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 455,2 $[M+H]^+$.

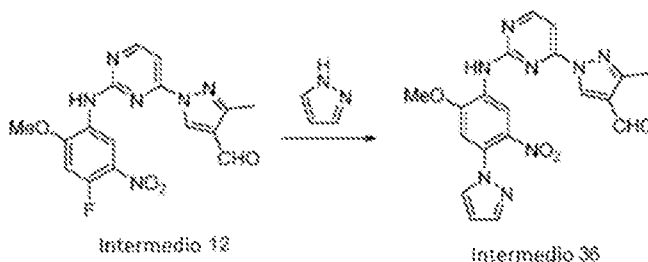
Intermedio 34: 1-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 34 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 407,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 35: 1-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 34, el Intermedio 35 se preparó como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 474,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 36: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(1H-pirazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído



A una solución del Intermedio 12 (350 mg, 0,94 mmol), se añadió pirazol (96,0 mg, 1,41 mmol) en DMAA (10 ml) carbonato de cesio (612,5 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla se extrajo con DCM. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH en DCM) para dar el Intermedio 36 como un sólido rojo (315,9 mg, 80 %); MS (ESI) m/z 421,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 37: 1-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 34, se preparó el Intermedio 37 como se describe en la preparación de Intermedio 10; MS (ESI) m/z 487,2 $[M+H]^+$.

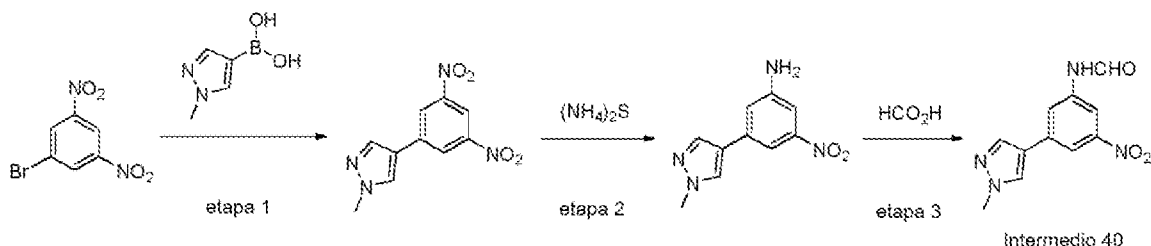
Intermedio 38: 3-ciclopropil-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 38 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 399,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 39: 3-ciclopropil-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 38, se preparó el Intermedio 39 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 466,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 40: N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrofenil)formamida



Etapas 1:

A una solución de 5-bromo-1,3-dinitrobenzene (0,25 g, 1,01 mmol) en 10 ml de dimetoxietano se añadió ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (0,14 g, 1,11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (41 mg, 0,05 mmol) y Na_2CO_3 1 M (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución sat. de NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (0-50 % de acetato de etilo en hexano) para dar 0,16 g del compuesto del título como sólido amarillo; MS (ESI) m/z 249,1 $[M+H]^+$.

Etapas 2:

A una mezcla de compuesto dinitro anterior (0,16 g, 0,65 mmol) en etanol (3 ml) se añadió sulfuro de amonio (0,5 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con etanol y agua, luego se secó para dar 0,13 g de compuesto amino; MS (ESI) m/z 219,1 $[M+H]^+$.

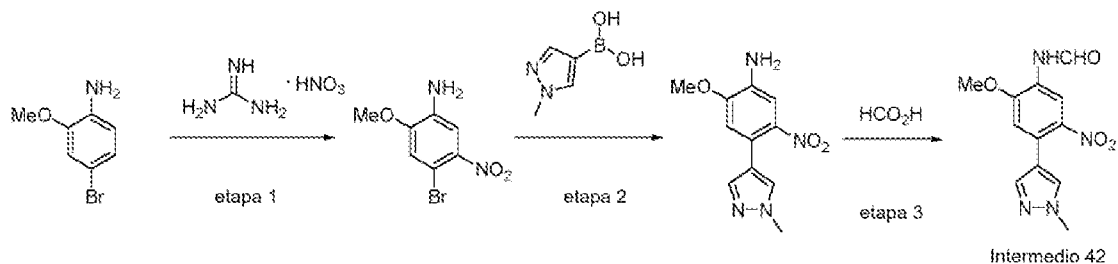
Etapas 3:

A una solución de compuesto amino (60 mg, 0,27 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua. El sólido precipitado (40 mg) se filtró y se usó directamente para la siguiente Etapa; MS (ESI) m/z 247,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 41: 3-metil-1-(2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 40, se preparó el Intermedio 41 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 405,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 42: N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrofenil)formamida



Etapas 1:

Se añadió guanidina nitrato (1,22 g, 10,00 mmol) en porciones a una mezcla enfriada de 4-bromo-2-metoxianilina (2,02

g, 10,00 mmol) en ácido sulfúrico 85 % (15,68 ml, 250,00 mmol). La mezcla azul resultante se agitó durante 45 minutos a 0 °C y se vertió lentamente sobre una mezcla bien agitada de NaOH 1 N (40 ml) y hielo (120 g). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía en columna (0-40 % acetato de etilo en hexano) para dar 1,20 g de 4-bromo-2-metoxi-5-nitrobenzenamina; MS (ESI) m/z 247,0 [M+H]⁺.

Etapas 2:

A una solución de 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina (0,25 g, 1,01 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano se le añadió 1-metil-1H-pirazol-4-borónico ácido (0,14 g, 1,11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (41 mg, 0,05 mmol) y Na₂CO₃ 1 M (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución sat. de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía en columna (0-50 % acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título; MS (ESI) m/z 259,1 [M+H]⁺.

Etapas 3:

A una solución del compuesto 4-pirazoloamino (0,16 g, 0,65 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se le añadió ácido fórmico (0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con agua. El sólido precipitado (0,14 g) se filtró y se usó directamente para la siguiente Etapa; MS (ESI) m/z 277,1 [M+H]⁺.

Intermedio 43: 1-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 42, se preparó el Intermedio 43 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 435,2 [M+H]⁺.

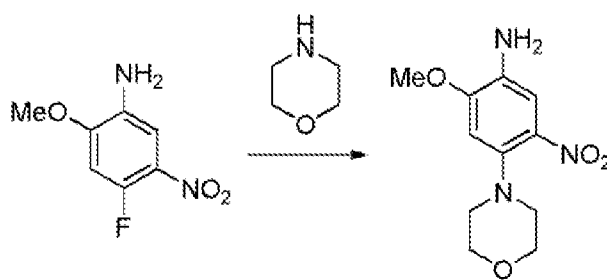
Intermedio 44: N-(2-metoxi-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitrofenil)formamida

Usando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilborónico, se preparó el Intermedio 44 como se describe en la preparación del Intermedio 42; MS (ESI) m/z 292,1 [M+H]⁺.

Intermedio 45: 1-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 44, se preparó el Intermedio 45 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 450,2 [M+H]⁺.

Intermedio 46: 2-metoxi-4-morfolino-5-nitroanilina



Intermedio 46

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina, se preparó el Intermedio 46 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 254,1 [M+H]⁺.

Intermedio 47: 1-(5-fluoro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído el Intermedio 46, se preparó el Intermedio 47 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 457,2 [M+H]⁺.

Intermedio 48: 1-(5-fluoro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y el Intermedio 46, se preparó el Intermedio 48 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 458,2 [M+H]⁺.

Intermedio 49: 1-(2-(4-fluoro-2-isopropoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-isopropoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 49 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 401,1 [M+H]⁺.

Intermedio 50: 1-(2-(2-isopropoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 49, se preparó el Intermedio 50 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 468,2 [M+H]⁺.

Intermedio 51: 1-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 44, se preparó el Intermedio 51 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 450,2 [M+H]⁺.

Intermedio 52: 5-metoxi-2-nitrobifenilo-4-amina

Usando ácido benceno borónico y 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina, se preparó el Intermedio 52 como se describe en la preparación del Intermedio 42; MS (ESI) m/z 245,1 [M+H]⁺.

Intermedio 53: 1-(2-(5-metoxi-2-nitrobifenil-4-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 52, se preparó el Intermedio 53 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 431,1 [M+H]⁺.

Intermedio 54: (1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metanol

Usando Intermedio 46 y (1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metanol, se preparó el Intermedio 54 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 442,2 [M+H]⁺.

Intermedio 55: 3-terc-butil-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 3-terc-butil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 55 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 429,2 [M+H]⁺.

Intermedio 56: 2',5-dimetoxi-2-nitrobifenil-4-amina

Usando ácido 2-metoxifenilborónico y 4-bromo-2-metoxi-5-nitroanilina, se preparó el Intermedio 56 como se describe en el Intermedio 42; MS (ESI) m/z 275,1 [M+H]⁺.

Intermedio 57: 1-(2-(2',5-dimetoxi-2-nitrobifenil-4-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 56, se preparó el Intermedio 57 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 461,2 [M+H]⁺.

Intermedio 58: 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxi-5-nitroanilina

Utilizando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 4,4-difluoropiperidina, se preparó el Intermedio 58 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 288,1 [M+H]⁺.

Intermedio 59: 1-(2-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 58, el Intermedio 59 se preparó como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 474,2 [M+H]⁺.

Intermedio 60: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 60 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 387,1 [M+H]⁺.

Intermedio 61: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 60, el Intermedio 61 se preparó como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 454,2 [M+H]⁺.

Intermedio 62: 1-(2-(4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 12, el Intermedio 62 se preparó como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI)

m/z 398,2 [M+H]⁺.

Intermedio 63: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 5 Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 63 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 435,1 [M+H]⁺.

Intermedio 64: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 10 Usando el Intermedio 63, se preparó el Intermedio 64 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 502,2 [M+H]⁺.

Intermedio 65: 1-(5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 15 Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 65 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 393,0 [M+H]⁺.

Intermedio 66: 1-(5-cloro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 20 Usando el Intermedio 65, se preparó el Intermedio 66 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 460,1 [M+H]⁺.

Intermedio 67: 1-(2-(4-(4-(2-fluoroetil))piperazin-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 25 Usando el Intermedio 12 y clorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperazina, el Intermedio 67 se preparó como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 485,2 [M+H]⁺.

Intermedio 68: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-p-tolil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 30 Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-p-tolil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 68 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 449,1 [M+H]⁺.

Intermedio 69: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-p-tolil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 35 Usando el Intermedio 68, el Intermedio 69 se preparó como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 516,2 [M+H]⁺.

Intermedio 70: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 40 Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 70 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 453,1 [M+H]⁺.

Intermedio 71: 3-(4-fluorofenil)-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 45 Usando el Intermedio 70, se preparó el Intermedio 71 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 520,2 [M+H]⁺.

Intermedio 72: 3-terc-butil-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 50 Usando el Intermedio 55, se preparó el Intermedio 72 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 496,2 [M+H]⁺.

Intermedio 73: 1-(2-(4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 55 Usando el Intermedio 63, se preparó el Intermedio 73 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 460,2 [M+H]⁺.

Intermedio 74: 1-(2-(4-(acetidin-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

- 60 Usando el Intermedio 63, se preparó el Intermedio 74 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 472,2 [M+H]⁺.

Intermedio 75: 2-cloro-4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina

- 65

Usando 2,4-dicloropirimidina y 4 3-fenil-1H-pirazol, se preparó el Intermedio 75 como se describe en el documento WO 2013/109882; MS (ESI) m/z 257,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 76: 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitroanilina

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina, se preparó el Intermedio 76 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 267,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 77: N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil)-4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-amina

Usando el Intermedio 75 y el Intermedio 76, se preparó el Intermedio 77 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 487,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 78: 3-terc-butil-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 3-terc-butil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 78 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 415,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 79: 3-terc-butil-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 78, se preparó el Intermedio 79 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 482,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 80: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida y 3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 80 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 508,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 81: 3-(2,5-dimetilfenil)-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 81 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 447,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 82: 3-(2,5-dimetilfenil)-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 81, se preparó el Intermedio 82 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 530,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 83: (1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metanol

A una solución del Intermedio 64 (0,2 g, 0,40 mmol) en THF (5 ml) se agregaron 4,0 ml de DIBAL (solución 1 M en tolueno) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. Se añadió agua helada a la reacción. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla resultante se extrajo con DCM, se secaron sobre NaSO₄. El intermedio deseado se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0-20 % en DCM) para dar 0,16 g como un sólido amarillo; MS (ESI) m/z 474,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 84: 3-isopropil-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida y 3-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 84 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 85: 1-(2-(2-metoxi-4-((2-metoxietil))(metil)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 63, se preparó el Intermedio 85 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 504,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 86: 1-(2-(2-metoxi-4-(metil(oxetan-3-il)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 63, se preparó el Intermedio 86 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 502,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 87: 1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 63, se preparó el Intermedio 87 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 486,2 $[M+H]^+$.

5 Intermedio 88: 3-terc-butil-1-(2-(2-metoxi-4-((2-metoxietil))(metil)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 78, se preparó el Intermedio 88 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 484,2 $[M+H]^+$.

10 Intermedio 89: 3-terc-butil-1-(2-(2-metoxi-4-(metil(oxetan-3-il)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 78, se preparó el Intermedio 89 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 482,2 $[M+H]^+$.

15 Intermedio 90: 3-terc-butil-1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 78, se preparó el Intermedio 90 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 466,2 $[M+H]^+$.

20 Intermedio 91: 3-ciclopropil-1-(2-(2-metoxi-4-((2-metoxietil))(metil)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

25 Usando el Intermedio 38, se preparó el Intermedio 91 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 92: 3-ciclopropil-1-(2-(2-metoxi-4-(metil(oxetan-3-il)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

30 Usando el Intermedio 38, se preparó el Intermedio 92 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 466,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 93: 3-ciclopropil-1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

35 Usando el Intermedio 38, se preparó el Intermedio 93 como se describe en la preparación del Intermedio 10; 35 MS (ESI) m/z 450,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 94: 3-isopropil-1-(2-(2-metoxi-4-((2-metoxietil))(metil)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

40 Usando N-(2-metoxi-4-((2-metoxietil))(metil)amino)-5-nitrofenilformamida y 3-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 94 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 470,2 $[M+H]^+$.

45 Intermedio 95: 3-isopropil-1-(2-(2-metoxi-4-(metil(oxetan-3-il)amino)-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(2-metoxi-4-(metil(oxetan-3-il)amino)-5-nitrofenilformamida y 3-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 95 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$.

50 Intermedio 96: 3-isopropil-1-(2-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(2-metoxi-5-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenilformamida y 3-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 96 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 452,2 $[M+H]^+$.

55 Intermedio 97: 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 97 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 449,1 $[M+H]^+$.

60 Intermedio 98: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 97, se preparó el Intermedio 98 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 516,2 $[M+H]^+$.

65 Intermedio 99: 3-ciclopropil-1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina y 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 99 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 413,1 $[M+H]^+$.

5 Intermedio 100: 3-ciclopropil-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 99, se preparó el Intermedio 100 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 480,2 $[M+H]^+$.

10 Intermedio 101: 3-terc-butil-1-(2-(4-(etil)(2-metoxietil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 78, se preparó el Intermedio 101 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 498,2 $[M+H]^+$.

15 Intermedio 102: 3-(furan-3-il)-1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida y 3-(furan-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 102 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 492,2 $[M+H]^+$.

20 Intermedio 103: 1-(2-((2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida y 4-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído, se preparó el Intermedio 103 como se describe en el método A; MS (ESI) m/z 503,2 $[M+H]^+$.

25 Intermedio 104: 1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído

30 Usando el Intermedio 38, se preparó el Intermedio 104 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 507,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 105: 1-(5-fluoro-2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-4-(furan-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído

35 Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida y 4-(furan-3-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído, se preparó el Intermedio 105 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 509,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 106: 3-ciclopropil-1-(2-(2-metoxi-4-(metil(oxetan-3-il)amino)-5-nitrofenilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

40 Usando el Intermedio 99, se preparó el Intermedio 106 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 480,2 $[M+H]^+$.

45 Intermedio 107: 1-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 63, se preparó el Intermedio 107 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 543,2 $[M+H]^+$.

50 Intermedio 108: 1-(2-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)formamida y 3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se preparó el Intermedio 108 como se describe en el Método A; MS (ESI) m/z 503,2 $[M+H]^+$.

55 Intermedio 109: 1-(2-(4-(acetidin-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Usando el Intermedio 38, se preparó el Intermedio 109 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) m/z 436,2 $[M+H]^+$.

60 Intermedio 110: 1-(2-(4-(acetidin-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído y 4-(acetidin-1-il)-2-metoxi-5-nitrobenzenamina, se preparó el Intermedio 110 como se describe en el Método B; MS (ESI) m/z 427,2 $[M+H]^+$.

65 Intermedio 111: 1-(2-(4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-

carbaldehído

Usando 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-carbaldehído y 5-metoxi-N¹,N¹-dimetil-2-nitrobenzo-1,4-diamina, se preparó el Intermedio 111 como se describe en el Método B; MS (ESI) *m/z* 415,2 [M+H]⁺.

Intermedio 112: 1-(5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

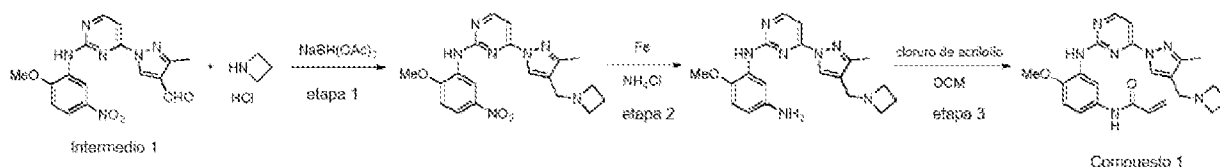
Usando 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbaldehído y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina, se preparó el Intermedio 112 como se describe en el método B; MS (ESI) *m/z* 444,1 [M+H]⁺.

Intermedio 113: 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil))metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

Usando el Intermedio 112, se preparó el Intermedio 113 como se describe en la preparación del Intermedio 10; MS (ESI) *m/z* 523,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

Compuesto 1: N-(3-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Etapas 1:

A una solución del Intermedio 1 (35,0 mg, 0,10 mmol), diisopropiletilamina (DIPEA, 50 μ l, 0,30 mmol) en dimetilacetamida (DMAA, 2 ml) se le añadieron 18,5 mg de clorhidrato de acetidina (0,20 mmol) a ta. Después de agitarse durante 20 minutos, se añadieron 62,8 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OAc)₃, 0,30 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla se purificó por cromatografía en columna (MeOH del 0 al 10 % en DCM) para dar 4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)pirimidin-2-amina como un sólido rojo (32,0 mg, 82 %); MS (ESI) *m/z* 396,2 [M+H]⁺.

Etapas 2:

A una solución del compuesto nitro anterior (56,0 mg, 0,14 mmol) en 3 ml de mezcla de etanol y agua (5:1) se añadieron 78,2 mg de hierro (1,42 mmol) y cloruro de amonio (38,0 mg, 0,71 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadió una solución 2 M de amoníaco en MeOH (2 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. El residuo resultante se extrajo con DCM, se lavó con solución sat. De NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 20 % de MeOH en DCM con 0,1 % de NH₃) para dar N-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)-6-metoxibenceno-1,3-diamina como un sólido blanquecino (38,0 mg, 69 %); MS (ESI) *m/z* 366,2 [M+H]⁺.

Etapas 3:

A la solución de anilina anterior (36,0 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (18,8 μ l, 0,11 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución de cloruro de acrililo (8,01 μ l, 0,10 mmol) en DCM (0,2 ml) a -20 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 10 % de MeOH en DCM con 0,1 % NH₃) para dar el título de compuesto como un sólido de color blanquecino. (26,9 mg, 65 %); MS (ESI) *m/z* 420,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

Compuesto 2: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 1 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) *m/z* 436,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

Compuesto 3: N-(3-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 2 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 390,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

Compuesto 4: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 2 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 406,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

Compuesto 5: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-5-metilfenil)acrilamida

Usando el intermedio 3 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) m/z 420,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

Compuesto 6: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 71 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 573,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

Compuesto 7: N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 72 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 549,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

Compuesto 8: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 5 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 450,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

Compuesto 9: N-(4-metoxi-3-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 6, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 351,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

Compuesto 10: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-5-metilfenil)acrilamida

Usando el Intermedio 7 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 434,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

Compuesto 11: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 8 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 436,2 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 12

Compuesto 12: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-morfolinofenil)acrilamida

10 Usando el Intermedio 10 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 475,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

15 Compuesto 13: N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 11 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 516,3 $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 14

Compuesto 14: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

25 Usando el Intermedio 13 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 505,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

30 Compuesto 15: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 13 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 521,3 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 16

Compuesto 16: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

40 Usando el Intermedio 14 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 520,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

45 Compuesto 17: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

50 Usando el Intermedio 15 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 518,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

55 Compuesto 18: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(piperidin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 16 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 503,3 $[M+H]^+$.

60 Ejemplo 19

Compuesto 19: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

65 Usando el Intermedio 18 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 521,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

Compuesto 20: N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 18 y clorhidrato de (3R,4S)-pirrolidin-3,4-diol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 551,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

Compuesto 21: N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el clorhidrato Intermedio 18 y (3S,4R)-4-metoxipirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 565,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

Compuesto 22: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 18 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 493,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

Compuesto 23: N-(4-metoxi-5-(5-metil-4-(4-((metil(1-metilacetidin-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 18 y clorhidrato de N,1-dimetilacetidin-3-amina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 548,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

Compuesto 24: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 20 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) m/z 535,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

Compuesto 25: N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 20 y ácido (3R,4S)pirrolidin-3,4-diol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 565,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

Compuesto 26: N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 20 y clorhidrato de (3S,4R)-4-metoxipirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 579,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

Compuesto 27: (R)-N-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 20 y clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 549,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

Compuesto 28: (S)-N-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

5 Usando el Intermedio 20 y clorhidrato de (S)-pirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 549,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

10 Compuesto 29: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 21 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 30

Compuesto 30: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(piperidin-1-il)fenil)acrilamida

20 Usando el Intermedio 22 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

25 Compuesto 31: N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

30 Usando el Intermedio 23 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 550,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

35 Compuesto 32: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 18 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 505,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

Compuesto 33: N-(4-metoxi-5-(5-metil-4-(4-(morfolinometil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

45 Usando el Intermedio 24 y morfolina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

50 Compuesto 34: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 26 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 491,2 $[M+H]^+$.

55 Ejemplo 35

Compuesto 35: (S)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

60 Usando el Intermedio 26 y (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

65 Compuesto 36: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-

metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 24 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) m/z 518,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

Compuesto 37: N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 27 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 546,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

Compuesto 38: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2-(dimetilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 28 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 449,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

Compuesto 39: (R)-N-(5-(4-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 26 y (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 548,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

Compuesto 40: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1,4-oxazepan-4-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 29 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

Compuesto 41: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 30 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 532,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

Compuesto 42: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil))(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 31 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 520,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

Compuesto 43: N-(2-((2-(dimetilamino)etil))(metil)amino)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 31 y clorhidrato de (3S,4R)-4-metoxipirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 580,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

Compuesto 44: N-(4-metoxi-5-(4-(4-((3-metoxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 13 y clorhidrato de 3-metoxiacetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45

Compuesto 45: N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 13 y clorhidrato de (3S,4R)-4-metoxipirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 565,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

Compuesto 46: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 13 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 493,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 2,13 ppm (6H, s), 2,26 ppm (3H, s), 2,83-2,86 ppm (4H, t), 3,80-3,81 ppm (4H, t), 3,90 ppm (3H, s), 5,80 ppm (1H, d), 6,34-6,39 ppm (1H, d), 6,67-6,76 ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,17 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,45 ppm (1H, d), 8,91 ppm (1H, s), 9,01 ppm (1H, s), 9,12 ppm (1H, s)

Ejemplo 47

Compuesto 47: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 15 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 506,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

Compuesto 48: N-(5-(4-(3-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 33 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 534,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

Compuesto 49: N-(5-(5-cloro-4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 35 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 555,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

Compuesto 50: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-clorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 35 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 539,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

Compuesto 51: N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el clorhidrato Intermedio 35 y (3S,4R)-4-metoxipirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) m/z 599,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

Compuesto 52: N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-acrilamida

metoxi-2-morfolinofenil)

Usando el Intermedio 35 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 527,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

Compuesto 53: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 36 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 539,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

Compuesto 54: N-(5-(5-cloro-4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-ilo-4-metilpiperazin)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 37 y clorhidrato de (3R,4S)-pirrolidin-3,4-diol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 598,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

Compuesto 55: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 39 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 531,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 0,90-0,95 ppm (4H, m), 1,92-2,03 ppm (3H, m), 2,84-2,85 ppm (4H, m), 3,14 ppm (4H, t), 3,53 ppm (2H, s), 3,80-3,82 ppm (4H, m), 3,89 ppm (3H, s), 5,82 ppm (1H, d), 6,39-6,44 (1H, d), 6,69-6,78 ppm (1H, q), 6,93 ppm (1H, s), 7,09 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,43 ppm (1H, d), 8,85 ppm (1H, s), 8,98 ppm (1H, s), 9,14 ppm (1H, s)

Ejemplo 56

Compuesto 56: N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 39 y clorhidrato de (3S,4R)-4-metoxipirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 591,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57

Compuesto 57: N-(3-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 41 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 486,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

Compuesto 58: N-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-acrilamida (1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)

Usando el Intermedio 43 y clorhidrato de acetidina-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 516,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

Compuesto 59: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 45 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 515,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

Compuesto 60: N-(5-(4-(3-(acetidin-1-ilmetil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 47 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 522,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61

Compuesto 61: N-(5-(5-fluoro-4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 48 y clorhidrato de (3S,4R)-4-metoxipirrolidin-3-ol, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) m/z 583,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62

Compuesto 62: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 48 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 523,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

Compuesto 63: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 50 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

Compuesto 64: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 51 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 515,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

Compuesto 65: N-(4-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-5-metoxibifenilo-2-il)acrilamida

Usando el Intermedio 53 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 496,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

Compuesto 66: N-(5-(4-(4-(hidroximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 54, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 466,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

Compuesto 67: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 72 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 561,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

Compuesto 68: N-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2',5-dimetoxibifenilo-2-il)acrilamida

Usando el Intermedio 57 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 526,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

Compuesto 69: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 59 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 539,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

Compuesto 70: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3,5-dimetil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Utilizando el Intermedio 61 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71

Compuesto 71: N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 62 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 451,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

Compuesto 72: N-(5-(4-(4-((3-fluoroacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 13 y clorhidrato de 3-fluoroacetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) m/z 523,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

Compuesto 73: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 64 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 555,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 2,21 ppm (6H, s), 2,85-2,86 ppm (4H, t), 3,46 ppm (2H, s), 3,81-3,83 ppm (4H, t), 3,91 ppm (3H, s), 5,82-6,43 ppm (2H, dd), 6,72-6,76 ppm (1H, dd), 6,96 ppm (1H, s), 7,34-7,35 (1H, d), 7,41-7,43 ppm (1H, t), 7,47-7,50 ppm (2H, t), 8,04-8,05 ppm (2H, d), 8,18 ppm (1H, s), 8,53-8,54 ppm (1H, d), 9,07 ppm (1H, s), 9,15 ppm (2H, s)

Ejemplo 74

Compuesto 74: N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 39 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92-0,95 (m, 4H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,19 (s a, 4H), 3,18 (s a, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,82 (d, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 5,80 (dd, $J = 1,5$ Hz, 10 Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 2,0$ Hz, 17 Hz, 1H), 6,45-6,68 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,05 (da, $J = 7,0$ Hz, 1H)

Ejemplo 75

Compuesto 75: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 20 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 507,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 2,12 ppm (6H, s), 2,26 ppm (3H, s), 2,82-2,84 ppm (4H, t), 3,79-3,81 ppm (4H, t), 3,90 ppm (3H, s), 5,79 ppm (1H, d), 6,31-6,36 ppm (1H, d), 6,66-6,75 ppm (1H, q), 6,93 (1H, s), 7,96 ppm (1H, d), 8,37 ppm (1H, s), 8,83 ppm (1H, d), 8,89 ppm (1H, s), 9,11 ppm (1H, s)

Ejemplo 76

Compuesto 76: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 20 y clorhidrato de acetidina, se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77

Compuesto 77: N-(5-(5-cloro-4-(4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 66 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 513,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

Compuesto 78: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 64 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 567,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01-1,96 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,21-3,18 (m, 4H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,85 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 17 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

Ejemplo 79

Compuesto 79: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-2-(4-(2-(fluoroetil)piperazin-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 67 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 538,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

Compuesto 80: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-p-tolil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 69 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 569,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

Compuesto 81: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 71 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 585,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82

Compuesto 82: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-p-tolil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-

morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 69 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 581,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 1,08-1,23 ppm (4H, m), 1,96 ppm (2H, t), 2,37 ppm (4H, s), 2,85-2,86 ppm (5H, m), 3,18 ppm (4H, t), 3,57 ppm (3H, s), 3,81-3,83 ppm (5H, m), 3,91 ppm (3H, s), 5,86 ppm (1H, d), 6,45-6,50 ppm (1H, d), 6,72-6,81 ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,28-7,32 ppm (3H, m), 7,90 ppm (2H, d), 8,19 ppm (1H, s), 8,52 ppm (1H, d), 9,07 ppm (2H, d), 9,17 ppm (1H, s)

Ejemplo 83

Compuesto 83: N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 73 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 513,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 2,21 ppm (6H, s), 2,66 ppm (6H, s), 3,46 ppm (2H, s), 3,91 ppm (3H, s), 5,77-5,81 ppm (1H, dd), 6,37-6,43 ppm (1H, d), 6,75-6,84 ppm (1H, q), 6,91 (1H, s), 7,33 ppm (1H, d), 7,40-7,51 ppm (3H, m), 8,04 ppm (2H, d), 8,16 ppm (1H, s), 8,52 ppm (1H, d), 8,98 ppm (1H, a), 9,11 ppm (1H, s), 9,28 ppm (1H, s)

Ejemplo 84

Compuesto 84: N-(2-(acetidin-1-il)-5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 74 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 525,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85

Compuesto 85: N-(4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 77, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 511,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

Compuesto 86: N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 79 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 1,39 ppm (9H, s), 2,15 ppm (6H, s), 2,83-2,85 ppm (4H, t), 3,40 ppm (2H, s), 3,81 ppm (4H, t), 3,90 ppm (3H, s), 5,86 ppm (1H, d), 6,35-6,41 ppm (1H, d), 6,68-6,77 ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,18 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,46 ppm (1H, d), 8,88 ppm (1H, s), 9,01 ppm (1H, s), 9,12 ppm (1H, s)

Ejemplo 87

Compuesto 87: N-(2-(acetidin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 74 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 537,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 1,05-1,30 ppm (4H, m), 1,97 ppm (2H, t), 2,20-2,27 ppm (3H, m), 3,15 ppm (4H, t), 3,57 ppm (2H, s), 3,83-3,86 ppm (10H, m), 5,77 ppm (1H, d), 6,24 ppm (1H, s), 6,33-6,38 (1H, d), 6,51-6,60 ppm (1H, q), 7,22 ppm (1H, d), 7,42-7,52 ppm (3H, m), 7,93-8,00 ppm (3H, m), 8,18 ppm (1H, s), 8,46 ppm (1H, d), 8,73 ppm (1H, s), 9,32 ppm (1H, s)

Ejemplo 88

Compuesto 88: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-

morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 80 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 561,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H: δ (DMSO-d₆), 2,22 ppm (6H, s), 2,84 ppm (4H, t), 3,51 ppm (2H, s), 3,81 ppm (4H, t), 3,91 ppm (3H, s), 5,82-5,86 ppm (1H, dd), 6,39-6,45 ppm (1H, d), 6,70-6,79 ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,19 ppm (1H, t), 7,27 ppm (1H, d), 7,62 ppm (1H, d), 7,78 ppm (1H, d), 8,18 ppm (1H, s), 8,53 ppm (1H, d), 9,06 ppm (1H, s), 9,15 ppm (2H, s)

Ejemplo 89

Compuesto 89: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 82 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1; MS (ESI) m/z 583,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

Compuesto 90: N-(4-metoxi-2-morfolino-5-(4-(3-fenil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 64 y pirrolidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 581,3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H: δ (DMSO-d₆), 1,65-1,75 ppm (4H, m), 2,85 ppm (4H, s), 3,66 ppm (2H, s), 3,81 ppm (4H, t), 3,91 ppm (3H, s), 5,79-5,83 ppm (1H, d), 6,35-6,40 ppm (1H, d), 6,69-6,78 ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,34 ppm (1H, d), 7,42-7,52 ppm (3H, m), 8,04 ppm (2H, d), 8,19 ppm (1H, s), 8,53 ppm (1H, d), 9,04 ppm (1H, s), 9,12 ppm (2H, d)

Ejemplo 91

Compuesto 91: N-(5-(4-(4-(hidroximetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 83, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 528,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

Compuesto 92: N-(5-(4-(4-((etil)(metil)amino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 64 y N-etilmetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 569,3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H: δ (DMSO-d₆), 1,04 ppm (3H, t), 2,17 ppm (6H, s), 2,84-2,86 ppm (4H, t), 3,53 ppm (2H, s), 3,81-3,82 ppm (4H, t), 3,91 ppm (3H, s), 5,81 ppm (1H, d), 6,36-6,42 ppm (1H, d), 6,69-6,78 ppm (1H, q), 6,96 (1H, s), 7,34 ppm (1H, d), 7,36-7,51 ppm (3H, m), 8,07 ppm (2H, d), 8,19 ppm (1H, s), 8,54 ppm (1H, d), 9,06 ppm (1H, s), 9,14 ppm (2H, d)

Ejemplo 93

Compuesto 93: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 84 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 521,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

Compuesto 94: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietil)(metil)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 85 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 557,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

Compuesto 95: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida

5 Usando el Intermedio 85 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 569,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

10 Compuesto 96: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 86 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 555,3 [M+H]⁺.

15 RMN de ¹H: δ (DMSO-d₆), 2,22 ppm (6H, s), 3,47 ppm (2H, s), 3,87 ppm (3H, s), 4,42-4,49 ppm (3H, m), 4,61-4,65 ppm (2H, t), 5,83 ppm (1H, d), 6,40-6,46 ppm (1H, dd), 6,73 ppm (1H, s), 6,78-6,87 ppm (1H, q), 7,35 ppm (1H, d), 7,40-7,52 ppm (3H, m), 8,05 ppm (2H, d), 8,18 ppm (1H, s), 8,54 ppm (1H, d), 9,12 ppm (2H, d), 9,30 ppm (1H, s)

20 Ejemplo 97

Compuesto 97: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

25 Usando el Intermedio 86 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 567,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

30 Compuesto 98: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 87 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 539,3 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 99

Compuesto 99: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida

40 Usando el Intermedio 87 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 551,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 100

45 Compuesto 100: N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 88 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 537,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

55 Compuesto 101: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 88 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 549,3 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 102

Compuesto 102: N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

65 Usando el Intermedio 89 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 535,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

Compuesto 103: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 89 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 547,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

Compuesto 104: N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 90 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 519,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 105

Compuesto 105: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 90 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 531,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

Compuesto 106: N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 91 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 521,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

Compuesto 107: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 91 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 533,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

Compuesto 108: N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 92 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 519,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

Compuesto 109: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 92 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 531,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

Compuesto 110: N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 93 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 503,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

Compuesto 111: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida

5 Usando el Intermedio 93 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 515,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

10 Compuesto 112: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 94 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 523,3 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 113

Compuesto 113: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-((2-metoxietil))(metil)amino)fenil)acrilamida

20 Usando el Intermedio 94 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

25 Compuesto 114: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

30 Usando el Intermedio 95 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 521,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115

35 Compuesto 115: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 95 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116

Compuesto 116: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida

45 Usando el Intermedio 96 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 505,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

50 Compuesto 117: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acrilamida

Usando el Intermedio 96 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 517,3 $[M+H]^+$.

55 Ejemplo 118

Compuesto 118: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

60 Usando el Intermedio 80 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 573,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119

65 Compuesto 119: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-

morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 84 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120

Compuesto 120: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 98 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 569,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121

Compuesto 121: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 98 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 581,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

Compuesto 122: N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 100 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89-0,96 (m, 4H), 2,5-2,9 (m, 1H), 2,30 (s a, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,85-2,87 (m, 4H), 3,18 (s a, 4H), 3,82 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,90 (s, 3H), 5,79 (dd, J = 1,5, 10,0 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 1,5, 17 Hz, 1H), 6,64-6,69 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 123

Compuesto 123: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 100 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 545,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

Compuesto 124: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 4 y dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125

Compuesto 125: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 4 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 547,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 126

Compuesto 126: N-(5-(4-(3-terc-butil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-2-(etil)(2-metoxietil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 101 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 551,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127

Compuesto 127: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(furan-3-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

5 Usando el Intermedio 102 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 545,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128

10 Compuesto 128: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 103 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 556,3 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 129

Compuesto 129: N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

20 Usando el Intermedio 104 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 560,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130

25 Compuesto 130: N-(5-(4-(3-(acetidin-1-ilmetil)-4-(furan-3-il)-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

30 Usando el Intermedio 105 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 574,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131

35 Compuesto 131: N-(5-(4-(3-((dimetilamino)metil)-4-(furan-3-il)-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 105 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 562,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132

Compuesto 132: N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((dimetilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)-5-metilmetilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(oxetan-3-il)amino)fenil)acrilamida

45 Usando el Intermedio 106 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

50 RMN de ^1H : δ (DMSO- d_6), 0,88-0,93 ppm (5H, m), 2,05-2,06 ppm (2H, m), 2,15 ppm (6H, s), 2,44 ppm (6H, s), 3,43 ppm (2H, s), 3,84 ppm (3H, t), 4,37-4,46 ppm (3H, m), 4,59-4,63 ppm (2H, m), 5,80 ppm (1H, d), 6,33-6,39 ppm (1H, dd), 6,68 ppm (1H, s), 6,69-6,83 ppm (1H, q), 7,94 ppm (1H, s), 8,34 ppm (1H, s), 8,79 ppm (1H, s), 8,94 ppm (1H, s), 9,25 ppm (1H, s)

Ejemplo 134

55 Compuesto 134: N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 107 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 608,3 $[M+H]^+$.

60 Ejemplo 135

Compuesto 135: N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

65 Usando el Intermedio 107 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el

Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 596,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 2,06 ppm (3H, s), 2,22 ppm (6H, s), 2,81-2,85 ppm (5H, m), 3,47 ppm (2H, s), 3,67 ppm (4H, t), 3,90 ppm (3H, s), 5,82-5,85 ppm (1H, dd), 6,40-6,45 ppm (1H, d), 6,72-6,84 ppm (1H, q), 6,97 (1H, s), 7,35 ppm (1H, d), 7,42-7,52 ppm (4H, m), 8,05 ppm (1H, d), 8,18 ppm (1H, s), 8,54 ppm (1H, d), 9,13-9,18 ppm (3H, m)

Ejemplo 136

Compuesto 136: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 108 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 556,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137

Compuesto 137: N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(3-ciclopropil-4-((etil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 104 y N-metiletanamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 574,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 0,91-0,95 ppm (5H, m), 1,04 ppm (3H, t), 2,05 ppm (6H, s), 2,17 ppm (3H, s), 2,80-2,84 ppm (5H, m), 3,55-3,57 ppm (2H, m), 3,66 ppm (4H, t), 3,88 ppm (3H, s), 5,80 ppm (1H, d), 6,33-6,39 ppm (1H, dd), 6,69-6,78 ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,11 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,44 ppm (1H, d), 8,91 ppm (1H, s), 9,05 ppm (1H, s), 9,14 ppm (1H, s)

Ejemplo 138

Compuesto 138: N-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 106 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 572,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 0,81-0,95 ppm (5H, m), 1,93 ppm (3H, t), 2,06 ppm (3H, s), 2,80-2,84 ppm (5H, m), 3,11 ppm (4H, t), 3,51 ppm (3H, s), 3,61-3,72 ppm (6H, m), 3,82-3,92 ppm (5H, m), 5,84 ppm (1H, d), 6,41-6,46 ppm (1H, d), 6,72-6,81 ppm (1H, q), 6,94 (1H, s), 7,10 ppm (1H, d), 8,09 ppm (1H, s), 8,43 ppm (1H, d), 8,86 ppm (1H, s), 9,05 ppm (1H, s), 9,16 ppm (1H, s)

Ejemplo 139

Compuesto 139: N-(2-(acetidin-1-il)-5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Utilizando el Intermedio 109 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 501,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 0,88-0,93 ppm (5H, m), 1,92-1,99 ppm (3H, m), 2,21 ppm (3H, t), 3,11 ppm (4H, t), 3,48 ppm (2H, s), 3,80-3,88 ppm (9H, m), 5,73 ppm (1H, d), 6,22 ppm (1H, s), 6,29-6,34 ppm (1H, d), 6,49-6,52 ppm (1H, q), 6,99 (1H, d), 7,90 ppm (1H, s), 8,06 ppm (1H, s), 8,36 ppm (1H, d), 8,48 ppm (1H, s), 9,29 ppm (1H, s)

Ejemplo 140

Compuesto 140: N-(5-(4-(3-ciclopropil-4-((etil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida

Usando el Intermedio 39 y N-etilmetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 533,3 $[M+H]^+$.

RMN de 1H : δ (DMSO- d_6), 0,91-0,94 ppm (4H, m), 1,03 ppm (3H, t), 2,07-2,14 ppm (4H, m), 2,83-2,85 ppm (4H, t), 3,50 ppm (2H, s), 3,79-3,81 ppm (4H, t), 3,89 ppm (3H, s), 5,76-5,82 ppm (1H, dd), 6,32-6,38 ppm (1H, dd), 6,67-6,76 ppm (1H, q), 6,93 (1H, s), 7,11 ppm (1H, d), 8,08 ppm (1H, s), 8,43 ppm (1H, d), 8,88 ppm (1H, s), 8,99 ppm (1H, s), 9,12 ppm (1H, s)

Ejemplo 141

Compuesto 141: N-(2-(acetidin-1-il)-5-(4-(3-(acetidin-1-ilmetil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

5 Usando el Intermedio 110 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 492,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142

10 Compuesto 142: N-(5-(4-(3-(acetidin-1-ilmetil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-(dimetilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

Usando el Intermedio 111 y clorhidrato de acetidina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 480,4 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 143

Compuesto 143: N-(2-(dimetilamino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

20 Usando el Intermedio 111 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 468,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144

25 Compuesto 144: N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(3-((dimetilamino)metil)-4-(trifluorometil)-1H-pirrol-1-il)-5-fluorometilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida

30 Usando el Intermedio 113 y clorhidrato de dimetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 578,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145

35 Compuesto 145: N-(5-(4-(4-((etil)(metil)amino)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-acrilamida metoxi-2-morfolinofenil)

Usando el Intermedio 13 y N-etilmetilamina, el compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 507,4 $[M+H]^+$.

40 Ejemplo Comparativo 1

Compuesto 146: 4-(3-((dimetilamino)metil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)-N-(3,5-dimetil-fenil)pirimidin-2-amina

El compuesto 146 se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 356,4 $[M+H]^+$.

45 Ejemplo comparativo 2

Compuesto 147: 1-((1-(2-(3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)acetidin-3-ol

50 El compuesto 147 se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 365,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo comparativo 3

55 Compuesto 148: (R)-1-((1-(2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol

El compuesto 148 se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 492,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo comparativo 4

60 Compuesto 149: 1-((1-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)acetidin-3-ol

El compuesto 149 se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 425,4 $[M+H]^+$.

65 Ejemplo comparativo 5

Compuesto 150: 1-((4-metil-1-(2-(2-metilbifenil-4-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-il)metil)acetidin-3-ol

El compuesto 150 se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 426,3 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 6

Compuesto 151: 1-((3-ciclopropil-1-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)acetidin-3-ol

El compuesto 151 se preparó como se describe en el documento US 8626132 B2; MS (ESI) m/z 451,5 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 7

Compuesto 152: 4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-N-(2-metoxi-4-morfolino-5-nitrofenil)pirimidin-2-amina

Usando el Intermedio 64, el compuesto 152 se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 531,2 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 8

Compuesto 153: N1-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)-6-metoxi-4-morfolinobenceno-1,3-diamina

Usando el compuesto 152, el compuesto 153 se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 501,4 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 9

Compuesto 154: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)but-3-enamida

Usando el compuesto 153, el compuesto 154 se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 569,3 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 10

Compuesto 155: (E)-N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)pent-2-enamida

Usando el compuesto 153, el compuesto 155 se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 583,3 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 11

Compuesto 156: (Z)-N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)hex-3-enamida

Usando el compuesto 153, el compuesto 157 se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 597,3 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 12

Compuesto 157: N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)propionamida

Usando el compuesto 153, el compuesto 157 se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 557,7 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 13

Compuesto 158: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)propionamida

Usando el compuesto 153, el compuesto 158 se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI)

m/z 569,7 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 14

- 5 Compuesto 159: N-(5-(4-(4-(acetidin-1-ilmetil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)-2-fluoroacrilamida

Usando el compuesto 153, el compuesto 159 se preparó como se describe en la preparación del Ejemplo 1; MS (ESI) m/z 585,6 [M+H]⁺.

10 ENSAYOS BIOLÓGICOS

1. Ensayos de inhibición de cinasas

- 15 Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención se analizaron para medir su capacidad para inhibir un panel de cinasas que incluye SYK, KDR, JAK3 y mutantes del EGFR.

Método: Inhibición de la actividad enzimática de la cinasa SYK, KDR, JAK3 y mutantes del EGFR

- 20 Los compuestos de la invención se diluyeron inicialmente a 10 mM en DMSO al 100 % para el almacenamiento y se convirtieron en una solución tampón de cinasa para crear una concentración de compuesto que varía de 1 µM a 10 µM. Se dispensaron diluciones en serie de los compuestos de la invención en la placa de 96 pocillos (Greiner Biosciences™) a 6 µl cada una. El inhibidor reversible de primera generación erlotinib y el inhibidor irreversible afatinib se usaron como compuesto de referencia. SYK, KDR de longitud completa humanas purificadas y JAK3 humana
- 25 truncada, mutantes del EGFR como del E746-A750, L858R, L858R/T790M y del E746- A750/T790M (Carna Biosciences™), se diluyeron en tampón de cinasa y se añadieron a las soluciones de compuesto y se preincubaron durante 30 minutos (mutantes el EGFR durante 2 horas) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ATP (Teknova™) de concentración aproximada de ATP (1 mM para mutantes del EGFR) y solución de sustrato (péptido Ulight™ -TK para SYK, Ulight™ -Jak1 para KDR y JAK3, y Ulight™ -PolyGT para mutantes del EGFR (PerkinElmer™))
- 30 (12 µl cada uno) a los pocillos que contenían la solución del compuesto y la enzima y se incubaron durante 1 hora. Después de la incubación, se añadió la solución de parada preparada con EDTA, agua y tampón de detección Lance (PerkinElmer™) (12 µl cada uno) a la mezcla de reacción para detener la fosforilación. Después de la adición de la solución de parada y 5 minutos de agitación, la solución de detección que contenía el anticuerpo marcado con europio, agua y tampón de detección Lance (12 µl cada uno) se añadió a la mezcla de reacción y se incubó nuevamente
- 35 durante 50 minutos. La fosforilación del sustrato fue una función de la emisión de 665 nm medida después de la adición de la solución de detección y 50 minutos de incubación.

La potencia del compuesto se asignó como < 20 nm en CI₅₀, 21 a 200 nm en CI₅₀, 201 a 1000 nm en CI₅₀ y > 1000 nm en CI₅₀. El CI₅₀ valor se determinó mediante GraphPad Prism 5.

40 Resultados

- Los compuestos de Fórmula (I) presentaron propiedades farmacológicas útiles. Como se utiliza en el presente documento, la concentración inhibitoria media máxima (CI₅₀) indica un 50 % de inhibición de la actividad cinasa dada
- 45 (por ejemplo, 0 % de inhibición en el control tratado sin inhibidor) por los compuestos de Fórmula (I). Los compuestos de Fórmula (I) presentaron varios niveles de inhibición de la proteína cinasa dada en el panel. Ciertos compuestos presentaron una inhibición potente de todos los mutantes del EGFR de prueba y una buena selectividad sobre otras cinasas, KDR y SYK como se muestra en las Tablas 1 a 5.

- 50 Por ejemplo, el Compuesto 73 de Fórmula (I), a saber, N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida demostró inhibir potentemente la actividad cinasa de JAK3 y de los cuatro mutantes EGFR a la concentración de ATP 1 mM (<20 nm en CI₅₀) pero demostró un bajo nivel de inhibición de la actividad de SYK y KDR a una concentración aproximada de ATP Km (ver Tablas 1 a 5).

- 55 El compuesto de referencia erlotinib muestra una inhibición moderada contra el EGFR mutante Del E746-A750 y el EGFR mutante L858R (20-200 nm en CI₅₀) pero ninguna o poca inhibición contra otros mutantes del EGFR, SYK, KDR y JAK3 (>1000 nm en CI₅₀). Los inhibidores irreversibles afatinib mostraron una inhibición potente contra todos los mutantes de EGFR y JAK3 (<20 nm en CI₅₀) pero ninguna o poca inhibición contra SYK y KDR (>1000 nm en CI₅₀). Por lo tanto, algunos compuestos de Fórmula (I) mostraron una fuerte potencia y selectividad de cinasas similares al
- 60 compuesto 73 y estas son igualmente similares a las del inhibidor irreversible afatinib en términos de potencia contra todos los mutantes del EGFR de prueba. Sin embargo, a diferencia de afatinib que inhibe tanto a los mutantes del EGFR como el tipo silvestre, parte de la Fórmula (I) que incluye el compuesto 73 muestra poca o ninguna inhibición contra el EGFR de tipo silvestre (ver Tabla 1, Tabla 2 y Figura 1), lo que sugiere que son selectivos del EGFR de tipo silvestre. Además, la inhibición potente y selectiva (<20 nM) de JAK3 por algunos de los compuestos de Fórmula (I)
- 65 indica que podrían ser terapéuticamente valiosos para tratar enfermedades mediadas por JAK3 como la artritis reumatoide, enfermedades inmunitarias, leucemia, linfoma y cáncer metastásico.

ES 3 009 926 T3

Tabla 1. Potencia cinasa del mutante del EGFR (T790M) por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: < 20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y > 1000 nM					
Compuesto N.º	EGFR mutante T790M	Compuesto N.º	EGFR mutante T790M	Compuesto N.º	EGFR mutante T790M
Afatinib	<20	56	<20	108	<20
Erlotinib	20-200	58	20-200	109	<20
6	20-200	59	<20	111	20-200
7	<20	60	20-200	112	<20
9	20-200	61	<20	113	<20
11	<20	62	<20	114	<20
14	<20	63	20-200	115	<20
15	<20	64	<20	116	<20
16	20-200	65	201-1000	117	<20
17	<20	66	20-200	118	<20
18	<20	67	20-200	119	<20
19	<20	71	<20	120	<20
20	<20	72	20-200	121	<20
21	<20	73	<20	122	<20
22	<20	74	<20	123	<20
23	201-1000	75	<20	124	<20
24	<20	76	<20	125	<20
25	<20	77	<20	126	20-200
26	<20	78	<20	127	<20
27	<20	79	<20	128	<20
28	<20	80	<20	129	<20
29	<20	81	201-1000	130	<20
30	<20	83	<20	131	<20
31	<20	84	<20	132	<20
32	<20	85	<20	134	<20
33	<20	86	20-200	135	<20
34	<20	87	<20	136	<20
36	<20	88	<20	137	<20
37	<20	89	20-200	138	<20
38	<20	91	201-1000	139	<20
40	<20	92	<20	140	<20
41	<20	93	<20	141	<20
42	<20	94	<20	143	<20
43	<20	95	<20	144	<20
44	201-1000	96	20-200	145	20-200
45	20-200	97	20-200	146	> 1000
46	<20	98	20-200	147	> 1000
47	<20	99	20-200	148	> 1000
48	<20	100	20-200	149	> 1000
49	<20	101	<20	150	> 1000
50	<20	102	<20	151	> 1000
51	<20	103	<20	152	> 1000
52	<20	104	<20	153	> 1000
53	20-200	105	20-200	157	> 1000
54	<20	106	<20	158	> 1000
55	<20	107	<20	159	> 1000

Tabla 2. Potencia cinasa de los mutantes del EGFR por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y > 1000 nM				
Compuesto N.º	EGFR mutantes			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
Afatinib	<20	<20	<20	<20
Erlotinib	20-200	20-200	> 1000	> 1000
6	20-200	20-200	<20	<20
7	<20	<20	<20	<20
14	<20	<20	<20	<20
15	<20	<20	<20	<20
17	<20	<20	<20	<20
19	<20	<20	<20	<20
21	<20	20-200	<20	<20
22	<20	20-200	<20	<20
23	201-1000		201-1000	201-1000
25	<20	<20	<20	<20
26	<20	<20	<20	<20
28	<20	<20	<20	<20
29	<20	<20	<20	<20
30	<20	<20	<20	<20
31	<20	<20	<20	<20
32	<20	<20	<20	<20
33	20-200	20-200	20-200	<20
34	<20	20-200	<20	<20
35	201-1000	201-1000	201-1000	20-200
36	<20	<20	<20	<20
37	<20	<20	<20	<20
38	<20	<20	<20	20-200
39	201-1000	201-1000	201-1000	20-200
40	<20	20-200	<20	<20
41	<20	<20	<20	<20
42	<20	20-200	<20	<20
43	<20	<20	<20	<20
44	20-200	20-200	20-200	20-200
45	<20	20-200	<20	<20
46	<20	<20	<20	<20
47	<20	<20	<20	<20
48	<20	20-200	<20	<20
49	<20	<20	<20	<20
50	<20	20-200	<20	<20
51	20-200	20-200	<20	<20
52	<20	<20	<20	<20
53		20-200	20-200	
54	<20	20-200	<20	<20
55	<20	<20	<20	<20
56	<20	<20	<20	<20
59	<20	<20	<20	<20
60	<20	20-200	<20	<20
61	20-200	20-200	20-200	
62	<20	<20	<20	<20
63	20-200	201-1000	20-200	

ES 3 009 926 T3

(continuación)

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y> 1000 nM				
Compuesto N.º	EGFR mutantes			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
64	<20	20-200	<20	<20
65	<20	20-200	<20	<20
66	<20	20-200	<20	
67	<20	<20	<20	<20
68	20-200	201-1000	20-200	20-200
69	<20	20-200	20-200	<20
70	20-200	20-200	20-200	20-200
71	<20	<20	<20	<20
73	<20	<20	<20	<20
74	<20	<20	<20	<20
75	<20	<20	<20	<20
76	<20	<20	<20	<20
77	<20	<20	<20	<20
78	<20	<20	<20	<20
79	<20	<20	<20	<20
80	<20	<20	<20	<20
81	20-200	20-200	20-200	20-200
82	<20	20-200	<20	<20
83	<20	<20	<20	<20
84	<20	<20	<20	<20
85	<20	20-200	20-200	<20
86	<20	<20	<20	<20
87	<20	<20	<20	<20
88	<20	<20	<20	<20
89	20-200	20-200	<20	<20
90	<20	20-200	<20	<20
91	<20	20-200	20-200	<20
92	<20	<20	<20	<20
93	<20	<20	<20	<20
94	<20	<20	<20	<20
95	<20	<20	<20	<20
96	<20	<20	<20	<20
97	20-200	<20	<20	<20
98	<20	20-200	20-200	
99	<20	20-200	20-200	
100	<20	<20	<20	<20
101	<20	<20	<20	
102	<20	<20	<20	
103	<20	<20	<20	
106	<20	<20	<20	<20
107	<20	<20	<20	<20
108	<20	<20	<20	<20
109	<20	<20	<20	<20
112	<20	<20	<20	<20
113	<20	<20	<20	<20
114	<20	<20	<20	<20
115	<20	<20	<20	<20
118	<20	<20	<20	<20

(continuación)

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y > 1000 nM				
Compuesto N.º	EGFR mutantes			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
119	<20	<20	<20	<20
120	<20	<20	<20	<20
121	<20	<20	<20	<20
122	<20	<20	<20	<20
123	<20	<20	<20	<20
124	<20	<20	<20	<20
125	<20	<20	<20	<20
126	<20	<20	<20	<20
127	<20	<20	<20	<20
128	<20	<20	<20	<20
129	<20	<20	<20	<20
130	<20	<20	<20	<20
131	<20	<20	<20	<20
132	<20	<20	<20	<20
134	<20	<20	<20	<20
135	<20	<20	<20	<20
136	<20	<20	<20	<20
137	<20	<20	<20	<20
138	<20	<20	<20	<20
139	<20	<20	<20	<20
140	<20	<20	<20	<20
141	<20	<20	<20	<20
142	<20	<20	<20	<20
145	<20	<20	<20	<20
146	> 1000	> 1000	201-1000	201-1000
147	> 1000	> 1000	201-1000	> 1000
148	> 1000	> 1000	201-1000	201-1000
149	> 1000	> 1000	201-1000	> 1000
150	> 1000	> 1000	201-1000	> 1000
151	> 1000	20-200	20-200	201-1000
152	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
153	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
156	> 1000	> 1000	201-1000	20-200
157	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
158	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
159	> 1000	> 1000	20-200	20-200

Tabla 3. La potencia cinasa de JAK3 por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y >1000 nM					
Compuesto N.º	JAK3	Compuesto N.º	JAK3	Compuesto N.º	JAK3
Afatinib	> 1000	40	<20	71	<20
Erlotinib	201-1000	42	<20	73	<20
14	<20	46	<20	74	<20
17	<20	47	<20	75	<20
19	<20	48	<20	76	<20
25	<20	49	<20	78	20-200
26	<20	50	<20	79	<20

(continuación)

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y >1000 nM					
Compuesto N.º	JAK3	Compuesto N.º	JAK3	Compuesto N.º	JAK3
29	<20	54	<20	122	<20
32	<20	55	<20	123	<20
34	20-200	62	<20	124	<20
36	<20	65	20-200		

Tabla 4. La potencia cinasa de SYK por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y >1000 nM					
Compuesto N.º	Syk	Compuesto N.º	Syk	Compuesto N.º	Syk
Afatinib	> 1000	51	> 1000	102	> 1000
Erlotinib	> 1000	52	201-1000	104	> 1000
6	> 1000	53	> 1000	105	> 1000
7	> 1000	54	> 1000	106	20-200
9	> 1000	55	> 1000	107	20-200
11	20-200	56	> 1000	108	20-200
14	201-1000	58	201-1000	109	> 1000
15	201-1000	59	> 1000	111	> 1000
16	> 1000	60	> 1000	114	201-1000
17	201-1000	61	> 1000	115	> 1000
18	> 1000	62	> 1000	116	> 1000
19	20-200	63	> 1000	117	> 1000
20	201-1000	64	> 1000	118	20-200
21	201-1000	65	> 1000	119	201-1000
22	20-200	66	> 1000	120	20-200
23	> 1000	67	> 1000	122	20-200
24	201-1000	68	> 1000	123	201-1000
25	201-1000	69	> 1000	124	20-200
26	201-1000	71	201-1000	127	201-1000
27	> 1000	73	201-1000	129	201-1000
28	201-1000	74	20-200	130	201-1000
29	20-200	75	20-200	131	201-1000
30	20-200	76	201-1000	134	201-1000
31	20-200	77	201-1000	135	> 1000
32	201-1000	78	> 1000	138	> 1000
33	> 1000	79	201-1000	139	> 1000
34	201-1000	80	> 1000	140	> 1000
35	> 1000	81	> 1000	141	201-1000
36	> 1000	82	> 1000	142	201-1000
37	201-1000	83	> 1000	143	201-1000
38	> 1000	84	> 1000	146	20-200
39	> 1000	86	> 1000	147	20-200
40	> 1000	87	> 1000	148	201-1000
41	201-1000	88	201-1000	149	> 1000
42	> 1000	90	> 1000	150	> 1000
43	> 1000	92	> 1000	151	201-1000
44	> 1000	93	> 1000	152	> 1000
45	> 1000	94	> 1000	153	> 1000
46	201-1000	95	> 1000	156	> 1000
47	201-1000	96	> 1000	157	> 1000
48	201-1000	97	> 1000	158	> 1000
49	201-1000	100	> 1000	159	> 1000
50	> 1000	101	> 1000		

Tabla 5. La potencia cinasa de KDR por los compuestos representativos de Fórmula (I).

Potencia bioquímica: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y >1000 nM					
Compuesto N.º	KDR	Compuesto N.º	KDR	Compuesto N.º	KDR
Afatinib	> 1000	40	> 1000	71	> 1000
Erlotinib	201-1000	42	> 1000	73	> 1000
14	> 1000	46	> 1000	74	> 1000
17	201-1000	47	> 1000	75	> 1000
19	201-1000	48	> 1000	76	> 1000
25	> 1000	49	> 1000	78	> 1000
26	> 1000	50	> 1000	79	> 1000
29	> 1000	54	> 1000	82	> 1000
32	> 1000	55	> 1000	122	> 1000
34	> 1000	62	> 1000	123	> 1000
36	> 1000	65	> 1000	124	> 1000

2. Ensayo de viabilidad celular

- 5 Los compuestos preparados de acuerdo con la invención se prueban para determinar sus efectos en las líneas celulares de CPNM para ilustrar la eficacia de la invención a nivel celular. La regulación deficiente y, en particular, la sobreactivación de mutantes del EGFR se han implicado en una mayor proliferación de líneas de CPNM. Entre esas líneas celulares, la viabilidad celular de CPNM PC9 depende de la activación del mutante del EGFR del E746-A750 como es el caso de las células H1975 en la activación del mutante del EGFR L858R/T790M. Y la viabilidad celular de H2073 depende del EGFR de tipo silvestre.

Por lo tanto, la viabilidad de PC9 debida al compuesto de Fórmula (I) representa la potencia celular del compuesto de prueba contra el mutante del EGFR del E746-A750 y la de H1975 representa contra el mutante del EGFR L858R/T790M. Y la de H2073 representa la potencia del EGFR de tipo silvestre en la línea de CPNM.

Método

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención y las referencias se probaron contra H2073, PC9 y H1975 obtenidos de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta línea celular se mantuvo con un medio del Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (GIBCO™) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS; GIBCO™) y 2-mercaptoetanol 0,05 mM. Las células se sembraron a razón de 3×10^3 células/100 µl/pocillo en una placa de cultivo de 96 pocillos, y después se añadió compuesto diluido en serie. El inhibidor reversible de primera generación erlotinib y el inhibidor irreversible afatinib se usaron como inhibidor de referencia. Después de un período de incubación de 72 horas a 37 °C, las células se sometieron a un ensayo ATPLite (Promega) para determinar los efectos citotóxicos del compuesto.

La potencia del compuesto se asignó como < 20 nm en CI_{50} , 21 a 200 nm en CI_{50} , 201 a 1000 nm en CI_{50} y >1000 nm en CI_{50} . El valor de CI_{50} se determinó mediante GraphPad Prism 5.

Resultado

Como se usa en el presente documento, la concentración inhibitoria máxima media (CI_{50}) indica una inhibición del 50 % sobre la viabilidad de la célula dada por los compuestos de Fórmula (I).

La Tabla 6 muestra la viabilidad celular de células que expresan EGFR mutantes en comparación con las células que expresan EGFR de tipo silvestre y proporciona la relación de selectividad entre las células que expresan EGFR de tipo silvestre y las células que expresan mutantes para cada compuesto de prueba. Los compuestos de Fórmula (I) presentaron un potente intervalo de inhibición (<20 nm en CI_{50}) en las células PC9 y, además, en las células H1975 donde erlotinib no mostró ninguna inhibición potente. Por ejemplo, el compuesto 73 de Fórmula (I), a saber, N-(5-(4-(4-((dimetilamino)metil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)metilpirimidin-2-ilamino)-4-metoxi-2-morfolinofenil)acrilamida mostró una inhibición potente en las células PC9 y H1975 pero no en H2073, mientras que afatinib mostró una inhibición potente en H2073, PC9 y H1975. A diferencia de afatinib, parte de esta invención mostró una gran selectividad por el EGFR de tipo silvestre a nivel celular (por ejemplo, el compuesto 73 > 200 veces selectivo en potencia celular que se muestra en la Tabla 6).

Tabla 6. La actividad antiproliferación contra H2073, PC9 y H1975 por los compuestos seleccionados de Fórmula (I).

Potencia celular: <20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y >1000 nM					
Factor de comparación (selectividad): < 20 veces, 20-100 veces, 101-200 veces y >200 veces					
Compuesto N.º	EGFR tipo silvestre	Mutantes del EGFR		Selectividad respecto al tipo silvestre	
				Tipo silvestre frente a mutante	
	H2073 (nM)	PC9 (nM)	H1975 (nM)	H2073/PC9 (vez)	H2073/H1975 (vez)
Afatinib	20-200	<20	20-200	<20	<20
Erlotinib	> 1000	20-200	> 1000	20-100	<20
14	> 1000	<20	20-200	> 200	20-100
19	> 1000	<20	20-200	100-200	20-100
25	> 1000	<20	<20	> 200	101-200
26	> 1000	20-200	20-200	20-100	101-200
29	> 1000	20-200	20-200	<20	<20
32	> 1000	201-1000	20-200	20-100	20-100
36	> 1000	20-200	20-200	20-100	20-100
42	> 1000	201-1000	20-200	20-100	> 200
46	> 1000	<20	20-200	> 200	101-200
48	> 1000	201-1000	201-1000	<20	<20
50	> 1000	20-200	20-200	101-200	> 200
54	> 1000	20-200	201-1000	20-100	<20
55	> 1000	<20	20-200	> 200	101-200
62	> 1000	20-200	20-200	> 200	> 200
71	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
73	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
74	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
75	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
76	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
78	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
79	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
82	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
84	20-200	<20	<20	<20	<20
86	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
92	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
93	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
100	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
106	> 1000	20-200	20-200	101-200	101-200
118	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
122	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
123	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
124	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
146	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
147	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
148	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
149	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
151	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
154	> 1000	20-200	201-1000	<20	<20
155	> 1000	201-1000	201-1000	<20	<20
156	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
157	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20
158	> 1000	20-200	201-1000	<20	<20
159	> 1000	> 1000	> 1000	<20	<20

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención y las referencias se prueban para determinar sus efectos en las líneas celulares de CPNM para medir la potencia molecular contra el nivel de fosforilación del EGFR de tipo silvestre y mutante e ilustran la selectividad respecto al p-EGFR de tipo silvestre. El nivel de inhibición de la fosforilación del EGFR mutante en las líneas PC9 y H1975 de CPNM debe ilustrarse para comprender si está correlacionado con la potencia de la enzima cinasa y la potencia celular del compuesto. Con base a estos resultados, la selectividad del compuesto contra mutantes del EGFR respecto al EGFR de tipo silvestre puede abordarse a un nivel molecular fisiológicamente relevante.

Método

Las líneas de CPNM H1299, PC9 y H1975 se trataron con la concentración de compuestos indicada durante 4 horas. El inhibidor reversible de primera generación erlotinib y el inhibidor irreversible afatinib se usaron como inhibidor de referencia. Para el experimento de activación del EGFR silvestre, la línea celular H1299 se trató simultáneamente con la adición de ligando EGF3NM. Las células se lisaron en tampón RIPA (Tris•HCl 25 mM pH 7,6, NaCl 150 mM, NP-40 al 1 %, desoxicolato de sodio al 1 %, SDS al 0,1 %) que contiene cóctel de proteasa e inhibidor de fosfatasa (Thermo scientific). Cantidades equivalentes de proteína se separaron mediante el sistema NuPAGE 4-12 % Bis-Tris Gel (Invitrogen™), y luego se transfirieron a membranas de difluoruro de polivinilideno. Las membranas se sondearon con un anticuerpo anti-EGFR phospho-Y1067 (Cell Signaling Technology™) y luego se separaron con Restore Western Blot Stripping Buffer (Thermo Scientific™). Las membranas se sondearon nuevamente con un anticuerpo anti-EGFR o anti-actina (Cell Signaling Technology™) para evaluar el control de carga. Las membranas se visualizaron por quimioluminiscencia mejorada.

Para calcular la inhibición del nivel de fosforilación de p-EGFR de tipo silvestre, p-EGFR del E746-A750 y p-EGFR L858R/T790M, la intensidad de cada banda tratada con la concentración indicada de inhibidor se midió mediante un densitómetro para traducirse a un valor numérico y el valor numérico de cada intensidad se comparó con el de cada control de actina a la concentración indicada. El valor de CI_{50} se determinó mediante GraphPad Prism 5.

Resultado

Como se utiliza en el presente documento, la concentración inhibitoria máxima media (CI_{50}) indica una inhibición del 50 % en el nivel de fosforilación en Y1068 de cada proteína EGFR (p. ej., p-EGFR de tipo silvestre, p-EGFR del E746-A750 y p-EGFR L858R/T790M) por los compuestos de Fórmula (I).

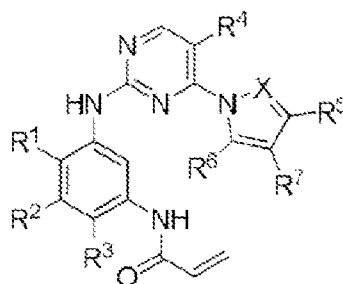
La Tabla 7 muestra la inhibición del nivel de fosforilación del mutante del EGFR en comparación con el EGFR de tipo silvestre y proporciona la relación de selectividad entre tipo silvestre y mutante para cada compuesto de prueba. Los compuestos seleccionados de Fórmula (I) como los compuestos 26 y 73 presentaron una potente inhibición contra p-EGFR del E746-A750 y p-EGFR L858R/T790M pero no contra el p-EGFR de tipo silvestre (mostrado en la Figura 1 y la Tabla 7), mientras que afatinib mostró una inhibición potente por p-EGFR de tipo silvestre, p-EGFR del E746-A750 y p-EGFR L858R/T790M. Aunque afatinib reveló una selectividad de 28,7 veces por el p-EGFR/del19/p-EGFR de tipo silvestre y una selectividad de 9,6 veces por p-EGFR, L858R, T790M/p-EGFR de tipo silvestre, el compuesto 26 mostró una selectividad de 572,4 veces y 1440,3 veces, respectivamente. Por lo tanto, algunos de los compuestos de la invención mostraron una mejor selectividad por el EGFR de tipo silvestre en el nivel de potencia molecular que afatinib.

Tabla 7. La potencia en el nivel de fosforilación del EGFR de tipo silvestre y mutantes por compuestos representativos de Fórmula (I)

Potencia molecular: < 20 nM, 20-200 nM, 201-1000 nM y >1000 nM					
Factor de comparación (selectividad): < 20 veces, 20-100 veces, 101-200 veces y >200 veces					
Compuesto N.º	H1299	PC9	H1975	Selectividad respecto al tipo silvestre	
	p-EGFR de tipo silvestre	p-EGFR del 19 (E746-A750)	p-EGFR L858R, T790M	p-de tipo silvestre respecto a p-EGFR del19	p-de tipo silvestre respecto a p-EGFR L858R, T790M
Erlotinib	> 1000	<20	> 1000	20-100	ND
Afatinib	20-200	<20	<20	20-100	<20
14	> 1000	<20	<20	> 200	20-100
26	> 1000	<20	<20	> 200	> 200
46	20-200	<20	<20	20-100	20-100
73	201-1000	<20	<20	20-100	20-100
74	201-1000	<20	<20	101-200	20-100
78	> 1000	<20	<20	> 200	101-200
122	201-1000	<20	<20	20-100	20-100

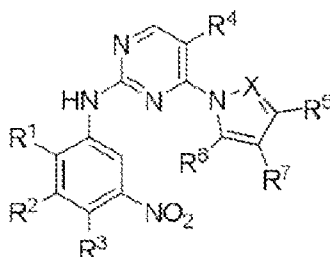
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

que comprende reducir un compuesto de fórmula (f)



f

usando un agente reductor en un primer disolvente, seguido de la formación de amida en presencia de cloruro de acrililo y una primera base en un segundo disolvente, en donde:

X es CH o N;

R¹ es H, R⁸ u -OR⁸;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³; y en donde el heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R⁸;

R³ es hidrógeno, heterociclilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con oxo, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, NR⁹R¹⁰, NR¹¹R¹² o fenilo, en donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³; y en donde el heterociclilo o heteroarilo que tiene uno o más átomos de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con R⁸;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, F, Cl, Br, CN o CF₃;

R⁵ es hidrógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o arilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros, en donde el heteroarilo o arilo está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R¹³;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es hidrógeno, -CH₂OH, -CH₂OR⁸, alquilo C₁₋₃, (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, (CH₂)_nNR¹¹R¹², C(O)NR⁹R¹⁰, o C(O)NR¹¹R¹², en donde cada n es independientemente 1 o 2;

R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 4-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con halógeno u -OR⁸, y en donde el heterociclilo de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno está opcional e independientemente sustituido con -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸ o C(O)NHR⁸;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, o (CH₂)_nNR⁹R⁹, en donde cada n es independientemente 1 o 2;

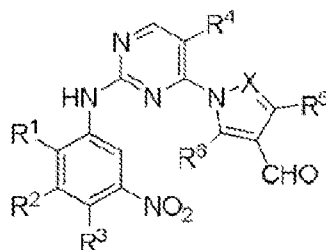
R¹¹ y R¹², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición,

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene otro heteroátomo que el átomo de nitrógeno al que R¹¹ y R¹² están unidos, en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más carbonos (por

ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono) con halógeno, hidroxilo, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ o $-NR^{11}R^{12}$; o
 ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos,
 además del átomo de nitrógeno al que están unidos R^{11} y R^{12} , en donde dichos heteroátomos se seleccionan
 independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en donde dicho grupo monocíclico
 saturado o parcialmente saturado de 5 a 8 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno está opcionalmente
 sustituido en uno o más átomos de carbono o nitrógeno (por ejemplo, en uno, dos o tres átomos de carbono o
 nitrógeno) con $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, o $-SO_2NR^{8_2}$; y

R^{13} se selecciona de halógeno, CN, CF_3 , R^8 , $-OR^8$ o alquenilo C_{2-4} .

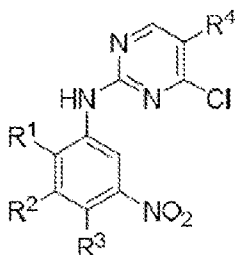
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (f) se obtiene por aminación reductora de un compuesto de fórmula (e)



e

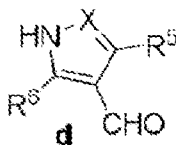
y un derivado de amina usando un agente reductor en un tercer disolvente orgánico;
 en donde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son lo definido en la reivindicación 1.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula (e) se obtiene por reacción de un
 compuesto de fórmula (c)



c

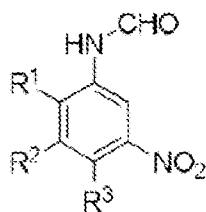
con un compuesto heteroarilo de fórmula (d)



d

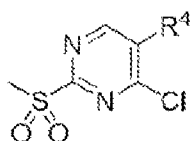
en presencia de una segunda base, en un cuarto disolvente orgánico;
 en donde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son lo definido en la reivindicación 1.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (c) se obtiene por reacción de un
 compuesto de fórmula (a)



a

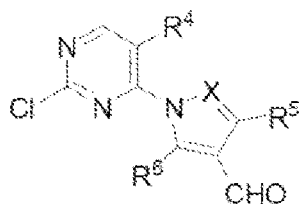
con un compuesto de fórmula (b)



b

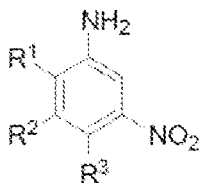
en presencia de una tercera base, en un quinto disolvente orgánico;
en donde R¹, R², R³ y R⁴ son lo definido en la reivindicación 1.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula (e) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (h)



h

con un intermedio de anilina de fórmula (g)

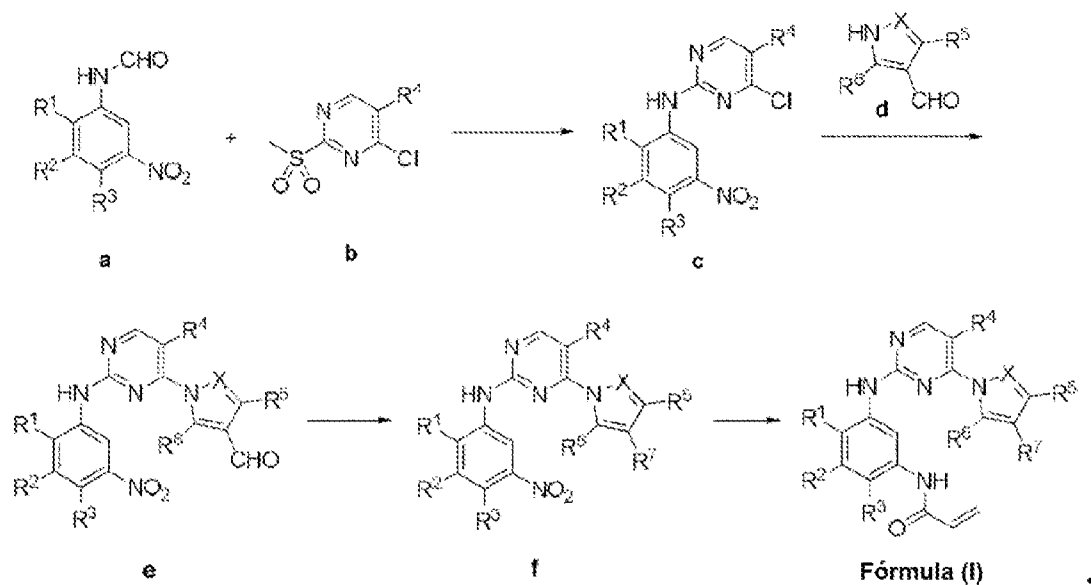


g

en presencia de una cuarta base, en el quinto disolvente orgánico, un ligando, un catalizador de paladio en el
quinto disolvente orgánico;
en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son lo definido en la reivindicación 1.

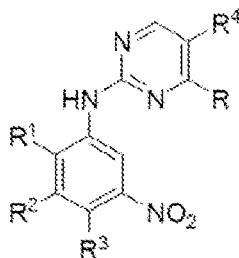
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (l) se prepara de acuerdo con el Esquema I:

Esquema I



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son lo definido en la reivindicación 1.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula (e) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (k)



en donde R = SO₂Me y R¹, R², R³ y R⁴ son lo definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (d) en la presencia de la segunda base en el cuarto disolvente orgánico.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde el quinto disolvente orgánico se selecciona generalmente de acetona, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diclorometano, dicloroetano o acetonitrilo.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 7, en donde el cuarto disolvente orgánico se selecciona de tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilmorfolina.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el tercer disolvente orgánico se selecciona de tetrahidrofurano, metanol, etanol, diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer disolvente se selecciona de metanol, etanol, terc-butanol o agua.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo disolvente se selecciona de diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o agua.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 3, 4 o 7, en donde la segunda y tercera bases se seleccionan de K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, NaH, terc-BuOK, terc-BuONa, trietilamina o diisopropiletilamina.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera base se selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina, NaH, NaHCO₃, terc-BuOK, terc-BuONa, Cs₂CO₃ o K₂CO₃.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cuarta base se selecciona de NaH, n-BuLi, Cs₂CO₃, trietilamina o diisopropiletilamina.

Figura 1

Potencia molecular contra el EGFR mutante a nivel de células de CPNM

