

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 399**

51 Int. Cl.:

C07D 241/26 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2013 PCT/JP2013/050579**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO2013108754**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2013 E 13738947 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2805940**

54 Título: **Compuesto de pirazincarboxamida**

30 Prioridad:

17.01.2012 JP 2012007525

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

24.05.2017

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUYA, TAKAHIRO;
KONDOH, YUTAKA;
SHIMADA, ITSURO;
KIKUCHI, SHIGETOSHI;
IIDA, MAIKO;
ONDA, KENICHI;
FUKUDOME, HIROKI;
TAKEMOTO, YUKIHIRO;
SHINDOU, NOBUAKI;
SAKAGAMI, HIDEKI y
HAMAGUCHI, HISAO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 613 399 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**Compuesto de pirazincarboxamida****5 Campos técnicos**

La presente invención se refiere a un compuesto pirazincarboxamida que es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer.

10 Técnica anterior

El cáncer de pulmón es causado por una proliferación desordenada de células traqueales, bronquiales, o alveolares como resultado de la pérdida de sus funciones normales. El número de personas que han fallecido de cáncer de pulmón es el más alto del total de muertes por cáncer, que representan 17% de la mortalidad total, y aproximadamente 1,3 millones de personas en todo el mundo mueren de cáncer de pulmón por año.

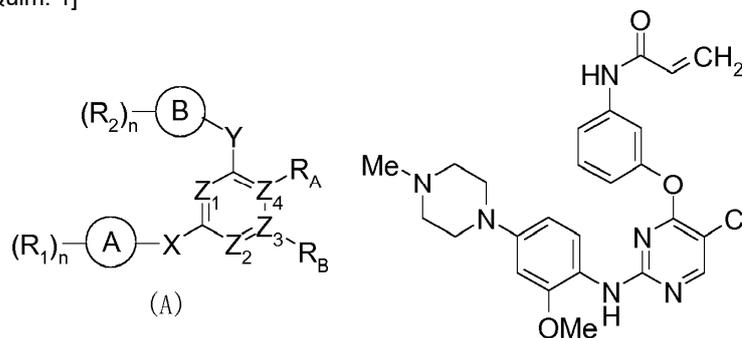
Los tratamientos para el cáncer de pulmón se dividen a grandes rasgos en operación quirúrgica (terapia quirúrgica), agentes contra el cáncer (quimioterapia) e irradiación radiactiva (radioterapia), pero la eficacia del tratamiento variará dependiendo del tipo de tejido de cáncer de pulmón. Por ejemplo, aunque un diagnóstico definitivo de cáncer de pulmón sea realizado por un patólogo basándose en su diagnóstico citohistopatológico en una muestra para examen microscópico, el cáncer de pulmón de células pequeñas, que constituye aproximadamente 20% de los casos de cáncer de pulmón, habrá alcanzado a menudo una etapa avanzada en el momento de su descubrimiento, ya que tiene generalmente un alto grado de malignidad y crecerá y se propagará rápidamente y con frecuencia producirá metástasis en otros órganos. Por esta razón, se utiliza a menudo la quimioterapia o la radioterapia para el tratamiento de este tipo de cáncer, pero el pronóstico es malo porque el cáncer de pulmón de células pequeñas reaparecerá a menudo a pesar de que es relativamente sensible a estas terapias. Por otro lado, en el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas, que constituye el resto de aproximadamente 80%, el tratamiento quirúrgico se considera para su uso hasta una cierta etapa, pero hay poca oportunidad de utilizar operación quirúrgica en las etapas posteriores donde la quimioterapia o la radioterapia se utiliza principalmente para el tratamiento. Por lo tanto, la quimioterapia es una opción importante para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer de pulmón.

El EGFR ("Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico" en sus siglas inglesas) es una tirosina quinasa de tipo receptor que reconoce el factor de crecimiento epidérmico (EGF) como ligando, y juega un papel importante en la diferenciación, el desarrollo, la proliferación y la supervivencia de las células en los tejidos normales. Hasta ahora se ha informado de que el EGFR se expresa en exceso en diversos tumores malignos (Journal of Cellular Physiology Vol. 194, Núm. 1, pág. 13, 2003), y causa la aceleración de la proliferación celular y la división de las células cancerosas, la metástasis, o similares (Endocrine-Related Cancer, Vol. 8, No. 1, pág. 11, 2001). Adicionalmente, se cree que la expresión en exceso del EGFR es un factor que da como resultado en un mal pronóstico (Journal of Clinical Oncology, Vol. 21, Núm. 20, pág. 3798, 2003).

Se sabe que en algunos pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), las células cancerosas tienen la mutación para la activación constitutiva de la actividad quinasa de EGFR, tal como la mutación de leucina a arginina en la posición 858 (mutación L858R) y la mutación de delección del exón 19 del EGFR, y gefitinib y erlotinib, que son inhibidores de la actividad tirosina quinasa del EGFR, muestran una alta eficacia (Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 101, Núm. 36, pág. 13306, 2004; y Science. Vol. 304, pág. 1497, 2004). Sin embargo, en muchos pacientes se muestra resistencia a estos inhibidores después del tratamiento. Se sabe que se produce mutación secundaria en EGFR en aproximadamente la mitad de estos pacientes con resistencia y la treonina es sustituida por metionina en la posición 790 (mutación T790M), y una enzima recombinante de EGFR que tiene la mutación T790M introducida su interior o las células de H1975 o similares las cuales tienen la mutación T790M de forma endógena exhiben una resistencia sustancial a gefitinib y erlotinib (Cancer Res. Vol. 67, Núm. 13, pág. 6253, 2007, Oncogene Vol. 28, pág. S24 2009). Además, se ha informado de que un inhibidor irreversible de una quinasa con mutación T790M en EGFR inhibe la proliferación de líneas celulares que expresan la mutación T790M en EGFR, y produce la regresión del volumen del tumor en un modelo de ratón con mutación resistente en EGFR (T790M/L858R) (Documento No de Patente 1).

Se ha informado de que un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) tiene una actividad inhibidora irreversible sobre una quinasa con mutación T790M en EGFR (Documento de Patente 1 y Documento No de Patente 1), y se ha descrito la actividad inhibidora sobre una quinasa con mutación T790M en EGFR de un compuesto de pirimidina como compuesto 2-2 (WZ4002).

[Quim. 1]

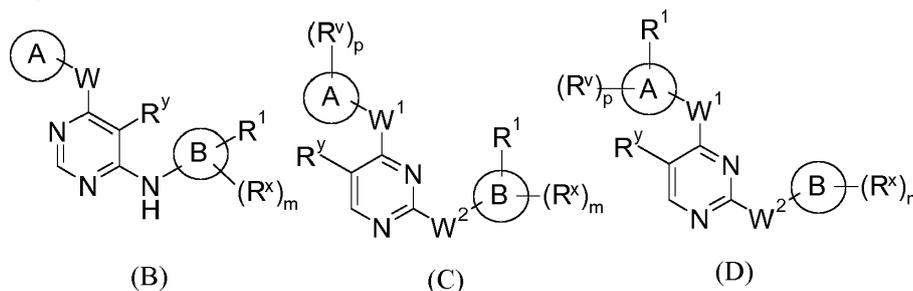


Compuesto 2-2 (WZ4002)

(Para los símbolos en las fórmulas, consulte las publicaciones correspondientes)

- 5 Se ha informado de que los compuestos de pirimidina representados por la siguiente fórmula (B) (Documentos de Patente 2 y 4), la fórmula (C) (Documentos de Patente 3 y 5) y la fórmula (D) (Documentos de Patente 3 y 5) tienen una actividad inhibitoria sobre diversas quinasas que contienen EGFR, y una quinasas con mutación T790M en EGFR, y también se describe que los compuestos de pirimidina son útiles para el tratamiento del cáncer.

[Quim. 2]

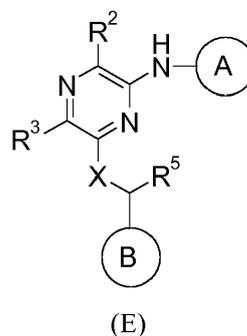


10

(Para los símbolos en las fórmulas, consulte cada una de las publicaciones)

- 15 Se ha informado de que un compuesto que tiene un anillo de pirazina representado por la siguiente fórmula (E) tiene una actividad inhibitoria de JAK y Trk entre las tirosina quinasas, y es útil para el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas o cáncer (Documento de Patente 6).

[Quim. 3]



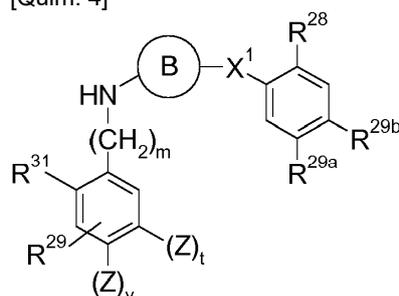
- 20 (en donde el Anillo A representa un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido con uno o más R¹, R¹ representa alquilo C₁-C₆ o similares, el Anillo B representa un carbociclo o heterociclo que puede estar sustituido con uno o más R⁶, R⁶ representa alquilo C₁-C₆, -N(R^{6a})C(O)R^{6b}, o similares, R^{6a} representa H, alquilo C₁-C₆, o similares, R^{6b} representa alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o similares, R² representa -C(O)N(R^{2a})₂ o similares, R^{2a} representa H, alquilo C₁-C₆, o similares, R³ representa alquilo C₁-C₆ o similares, X representa -O- o similares, y R⁵
- 25 representa alquilo C₁-C₆ o similares. Para los otros símbolos en las fórmulas, consulte la publicación

correspondiente).

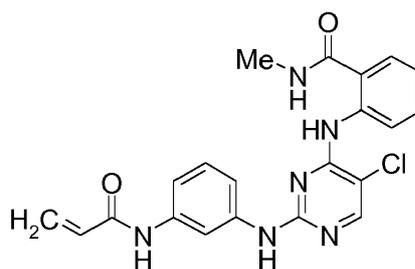
Sin embargo, no hay ninguna descripción de una acción sobre una mutación T790M en EGFR o una quinasa de EGFR en el Documento anterior, y adicionalmente, el compuesto pirazincarboxamida representado por la fórmula (I) como se describe más adelante de acuerdo con la presente invención tiene una estructura diferente de la del compuesto de la fórmula (E) en L².

Se ha informado de que un compuesto representado por la siguiente fórmula (F) tiene una actividad inhibitora sobre un EGFR y una quinasa de EGFR con mutación incluyendo la mutación T790M, y se ha descrito una actividad inhibitora de una quinasa con mutación de T790M en EGFR de un compuesto de pirimidina descrito como Compuesto XIII- 1(Documento de Patente 7).

[Quim. 4]



(F)

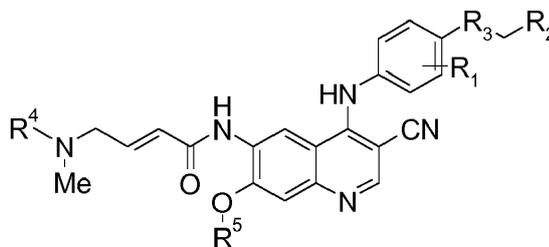


Compuesto XIII-1

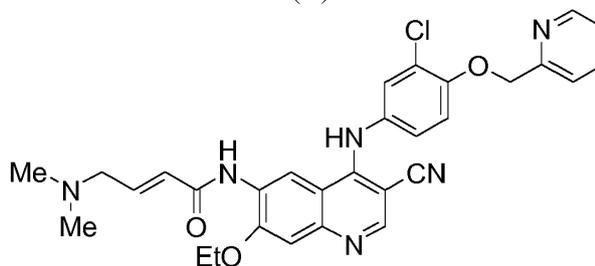
(en donde X¹ representa -O-, -NH-, o similares, B representa piridin-2,4-diilo, pirimidin-2,4-diilo, o similares, y m representa 0 o 1. Para los otros símbolos, consulte la publicación correspondiente).

Se ha informado de que un compuesto representado por la siguiente fórmula (G) inhibe la actividad de una quinasa de Her-2 y una quinasa de EGFR (Documentos de Patente 8 y 9). Además, se ha informado de que un compuesto representado como HKI-272 de la siguiente fórmula (también denominado neratinib) tiene una actividad inhibitora de la proliferación de líneas celulares con mutación T790M en EGFR (Documento No de Patente 2).

[Quim. 5]



(G)



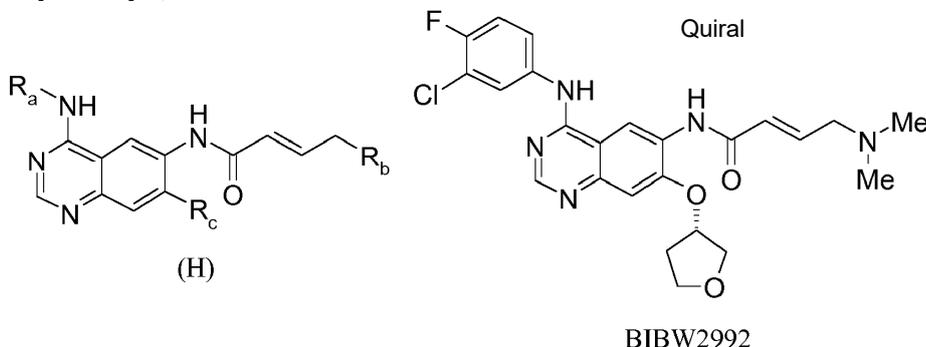
HKI-272

(Para los símbolos en las fórmulas, consulte las publicaciones correspondientes).

Además, se ha informado de que un compuesto representado por la siguiente fórmula (H) tiene una actividad inhibitora sobre un EGFR y una quinasa de EGFR con mutación incluyendo la mutación T790M (Documento de Patente 10). Adicionalmente, se ha informado de una actividad inhibitora de EGFR y de quinazinas de EGFR con

mutación de un compuesto representado como BIBW2992 (también denominado afatinib) y de una acción sobre un ratón portador de cáncer con células que expresan la mutación T790M en EGFR (Documentos No de Patente 3 y 4).

[Quim. 6]



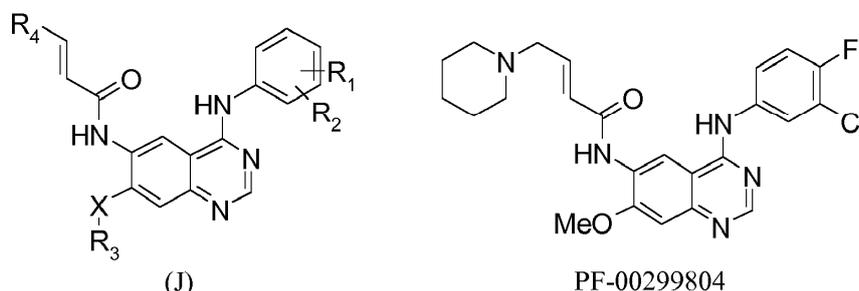
5

(Para los símbolos en las fórmulas, consulte las publicaciones correspondientes).

Se ha informado de que un compuesto representado por la siguiente fórmula (J) tiene una actividad inhibitora sobre un EGFR y una quinasa con mutación en EGFR incluyendo la mutación T790M (Documento de Patente 11). Además, se ha informado de que un compuesto descrito como PF-00299804 de la fórmula siguiente (también denominado dacomitinib) tiene una actividad inhibitora sobre un EGFR y quinasa de EGFR con mutación y una acción en un ratón portador de cáncer con células que expresan la mutación T790M en EGFR (Documentos no de Patente 5 y 6).

10

[Quim. 7]



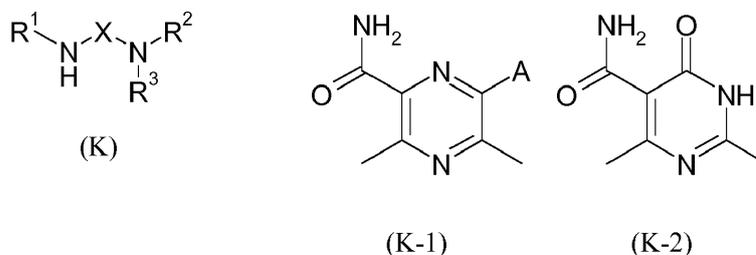
15

(Para los símbolos en las fórmulas, consulte las publicaciones correspondientes).

Se ha informado de que un compuesto de pirazincarboxamida incluido en la siguiente fórmula (K) tiene una actividad inhibitora de ALK, RET, ROS, y FLT3 entre las tirosina quinasa, y es útil para el tratamiento de varios tipos de cáncer (Documento de Patente 12).

20

[Quim. 8]



25

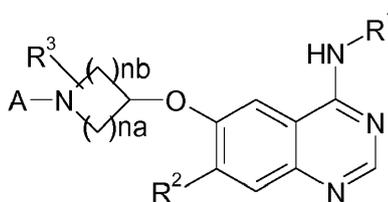
(en donde X representa un grupo de la fórmula (K-1) o la fórmula (K-2). Para los otros símbolos, consulte la publicación correspondiente).

Sin embargo, no hay ninguna descripción de una acción sobre la mutación T790M en EGFR o la quinasa de EGFR

en los documentos descritos anteriormente, y adicionalmente, el compuesto de pirazincarboxamida representado por la siguiente fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tiene una estructura diferente de la del compuesto de la fórmula (K) ya que un grupo vinilo sustituido está unido a $-L^2-Y-L^3-M$.

- 5 Se ha informado de que un compuesto de quinazolina representado por la siguiente fórmula (L) tiene una actividad inhibidora sobre un EGFR y una quinasa con mutación en EGFR que incluye la mutación T790M (Documento de Patente 13).

[Quim. 9]



(L)

- 10 (en donde A representa acilo sustituido con alquino o alqueno. Para los detalles, consulte la publicación correspondiente).

15 **Técnica relacionada**

Documentos de Patente

- [Documento de Patente 1] Folleto de la Publicación Internacional WO 2010/129053
 [Documento de Patente 2] Folleto de la Publicación Internacional WO 2009/051822
 [Documento de Patente 3] Folleto de la Publicación Internacional WO 2009/158571
 [Documento de Patente 4] Folleto de la Publicación Internacional WO 2010/123870
 [Documento de Patente 5] Folleto de la Publicación Internacional WO 2011/090760
 [Documento de Patente 6] Folleto de la Publicación Internacional WO 2008/117050
 [Documento de Patente 7] Folleto de la Publicación Internacional WO 2011/140338
 [Documento de Patente 8] Folleto de la Publicación Internacional WO 2005/028443
 [Documento de Patente 9] Folleto de la Publicación Internacional WO 2005/034955
 [Documento de Patente 10] Folleto de la Publicación Internacional WO 2002/050043
 [Documento de Patente 11] Folleto de la Publicación Internacional WO 2005/107758
 [Documento de Patente 12] Folleto de la Publicación Internacional WO 2010/128659
 [Documento de Patente 13] Folleto de la Publicación Internacional WO 2008/150118

Documentos No de Patente

- [Documento No Patente 1] Nature Vol. 462, Núm. 7276, pág. 1070, 2009
 [Documento No Patente 2] Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 102, Núm. 21, pág. 7665, 2005
 [Documento No Patente 3] Br. J. Cancer, Vol. 98, pág. 80, 2008
 [Documento no patente 4] Oncogene Vol. 27, pág. 4702, 2008
 [Documento no patente 5] Cancer Res. Vol. 67, Núm. 24, pág. 11924, 2007
 [Documento no patente 6] WHO Drug Information Vol. 24, Núm. 2, pág. 132, 2010

Problemas a resolver por la invención

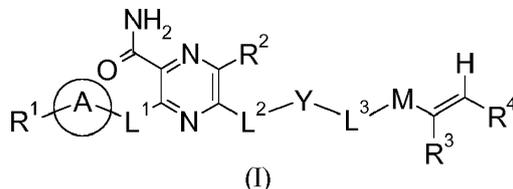
- Se proporciona un compuesto que es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para tratar el cáncer positivo para la mutación T790M en EGFR.

Descripción de la invención

- Los autores de la presente invención han estudiado ampliamente compuestos que son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar el cáncer positivo para la mutación T790M en EGFR, y como resultado, han encontrado que los compuestos de pirazincarboxamida de la fórmula (I) tienen una excelente actividad inhibidora sobre una quinasa con mutación T790M en EGFR y son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer positivo para mutación T790M en EGFR, completando así la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales y un excipiente:

[Quim. 10]



5 (en donde

R¹ representa piperazinilo que está sustituido con alquilo C₁-C₆, piperidinilo que está sustituido con alquilo C₁-C₆, o piperidinilo sustituido con piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆, el Anillo A representa benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, y -O-alquilo C₁-C₆, pirazol que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆, imidazol que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆ o pirimidina que puede estar sustituida con alquilo C₁-C₆,

L¹ representa NH-,

R² representa H o alquilo C₁-C₆,

L² representa -O- o un enlace,

Y representa el Anillo X,

el Anillo X representa un heterociclo aromático, un heterociclo no aromático, cicloalcano, o benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo C₁-C₆, -CN, cicloalquilo, arilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆, oxo, y alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,

L³ representa -NH-, -N(alquil C₁-C₆)- o un enlace,

M representa -C(O),

R³ representa H,

R⁴ representa H). Alternativamente, L² puede ser -O-, el Anillo X es benceno que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆, y L³ es -NH-.

Alternativamente, L² puede ser -O-, el Anillo X un heterociclo no aromático, y L³ es un enlace. En tal caso, el Anillo X es preferiblemente pirrolidina o piperidina.

Alternativamente, L² puede ser un enlace, el Anillo X es un heterociclo no aromático, y L³ es un enlace. En tal caso, el Anillo X es preferiblemente piperidina o tetrahidropiridina.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales es 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[3-(acriloilamino)-2-metilfenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-etil-3-[[3-metil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[[3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-6-etil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-[[4-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil]amino]-6-etilpirazin-2-carboxamida,

5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-[[4-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil]amino]-6-etilpirazin-2-carboxamida,

5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-etil-3-[[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[[3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-6-etil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[[3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]oxi]-6-etil-3-[[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,

5-[[3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]oxi]-6-etil-3-[[3-metil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida, o

5-[5-(acriloilamino)-2-fluorofenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida, o una de sus sales.

5 Más preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales es 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida o una de sus sales, 5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-etil-3-[[3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida o una de sus sales, o 5-[[3-(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]oxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida o una de sus sales.

10 Un aspecto adicional de la invención incluye composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos o sales de los mismos mencionados anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la invención incluye el uso de los compuestos o sales de los mismos antes mencionados en la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento del cáncer positivo para la mutación T790M en EGFR.

15 Un aspecto adicional de la invención incluye composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos o sales de los mismos mencionados anteriormente para su uso en el tratamiento del cáncer positivo para la mutación T790M en EGFR.

20 Efectos de la invención

El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales como se define en el párrafo tiene una actividad inhibidora de una quinasa con mutación T790M en EGFR y una actividad inhibidora de la proliferación celular dependiente de la proteína con mutación T790M en EGFR, y se puede utilizar como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el cáncer positivo para la mutación T790M en EGFR, tal como cáncer de pulmón positivo para la mutación T790M en EGFR, cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para la mutación T790M en EGFR, cáncer positivo para proteínas con mutación T790M en EGFR, y cáncer de pulmón positivo para proteínas con mutación T790M en EGFR.

30 Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 254.
 [Figura 2] La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo Comparativo 255.
 [Figura 3] La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 256.
 [Figura 4] La figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 257.
 [Figura 5] La figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 258.
 [Figura 6] La figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 259.
 [Figura 7] La figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 260.
 [Figura 8] La figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 261.
 [Figura 9] La figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 262.
 [Figura 10] La figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 263.
 [Figura 11] La figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 264.
 [Figura 12] La figura 12 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 265.

45 A continuación, la presente invención se describirá en detalle.

En la presente memoria descriptiva, la "mutación L858R" se refiere a la mutación en la que un residuo correspondiente a la posición 858 cambia de leucina a arginina en un gen que codifica EGFR de tipo salvaje.

50 La "del19" denota una mutación en la que se elimina un aminoácido en la región del exón 19 en un gen que codifica EGFR. Denota, por ejemplo, una mutación por delección E746-A750 (mutación en la que se eliminan los residuos correspondientes de la posición 746 a la posición 750, lo mismo se aplicará en adelante), mutación por delección E746-T751, mutación por delección E746-S752, mutación por delección L747- E749, mutación por delección L747-A750, mutación por delección L747-T751, mutación por delección L747-S752, mutación por delección L747-P753, mutación por delección S752-I759, o similares. La mutación de delección puede ser una mutación por delección E746-A750.

La "mutación T790M" denota mutación en la que un residuo correspondiente a la posición 790 cambia de treonina a metionina en un gen que codifica EGFR de tipo salvaje.

60 El "la quinasa con mutación T790M en EGFR" es una quinasa que tiene "mutación T790M" y puede tener mutación en otra región del gen que codifica el EGFR. La quinasa con mutación T790M en EGFR puede ser una quinasa que tiene una mutación para activar constitutivamente la actividad quinasa de EGFR, tal como la "mutación L858R" o "del19", y que tiene "mutación T790M". La quinasa con mutación T790M en EGFR puede ser una quinasa que tiene

una mutación de activación constitutiva de la actividad quinasa de EGFR, así como "mutación T790M". Alternativamente, la quinasa con mutación T790M en EGFR puede ser una quinasa que tiene "mutación L858R" o "del19", así como una "mutación T790M".

5 En la presente memoria, hay algunos casos en los que una quinasa con mutación en EGFR que tiene tanto la "mutación L858R" como la "mutación T790M" se describe como "mutación T790M/L858R" o "T790M/L858R". Adicionalmente, existen algunos casos en los que una quinasa con mutación en EGFR que tiene tanto la mutación "del19" como la "mutación T790M" se describe como "mutación T790M/del19" o "T790M/del19".

10 Alquilo C1-C6 es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo abreviado como C₁-C₆), y sus ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares. El alquilo C1-C6 puede ser un alquilo C1-C4, tal como metilo, etilo, o isopropilo.

15 Alqueno C2-C6 es alqueno C2-C6 lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, y similares. El alqueno C2-C6 puede ser un alqueno C2-C4, tal como vinilo o propenilo.

20 Alquino C2-C6 es alquino C2-C6 lineal o ramificado, y sus ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, 1-metil-2-propinilo, 1,3-butadiinilo, 1,3-pentadiinilo, y similares. El alquino C2-C6 puede ser un alquino C2-C4, tal como etinilo o propinilo.

25 Alqueno C1-C6 es alqueno C1-C6 lineal o ramificado, y sus ejemplos incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimiletileno, 1,1,2,2-tetramiletileno, y similares. El alqueno C1-C6 puede ser un alqueno C1-C4, tal como metileno, o etileno.

El "cicloalcano" es un anillo hidrocarbonado saturado C₃-C₁₀, y puede tener un puente, y sus ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, adamantano, y similares. El cicloalcano puede ser un cicloalcano C₃-C₆, preferiblemente ciclopropano o ciclohexano.

30 El "cicloalquilo" es un grupo monovalente de un "cicloalcano", y sus ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Preferiblemente, el cicloalquilo es ciclopropilo o ciclohexilo.

35 "Areno" es un anillo hidrocarbonado aromático monocíclico a tricíclico C₆-C₁₄, y puede estar condensado con un heterociclo o cicloalcano no aromático. Sus ejemplos incluyen benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, fluoreno, indolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, y 3,4-dihidro-1,4-benzoxazina.

40 El "arilo" es un grupo monovalente de un "areno", y sus ejemplos incluyen fenilo, naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 1-fluorenilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, y 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo. Preferiblemente, el arilo es fenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, o 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo.

45 El "heterociclo aromático" es un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y sus ejemplos incluyen piridina, pirrol, pirazina, pirimidina, piridazina, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, tiofeno, furano, 1,2,4-oxadiazol, y similares. Preferiblemente el heterociclo aromático es un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, y más preferiblemente piridina, imidazol, pirazol, o pirimidina.

50 El "grupo heterocíclico aromático" es un grupo monovalente de un "heterociclo aromático", y sus ejemplos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tienilo, furilo, 1,2,4-oxadiazolilo, y similares. Preferiblemente, el grupo heterocíclico aromático es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, y más preferiblemente piridilo.

55 El "heterociclo no aromático" es un heterociclo no aromático de 3 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Puede formar puente con alqueno C1-C6 y puede tener un enlace insaturado en una parte del anillo. Sus ejemplos incluyen aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, diazepano, azocano, piperazina, homopiperazina, morfolina, oxazepano, tiomorfolina, tiacepano, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptano, 2-azabicyclo[2,2,1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 3-azabicyclo[3,2,1]octano, 8-azabicyclo[3,2,1]octano, 9-azabicyclo[3,3,1]nonano, 3,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, dihidropirano, dihidropirrol, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahidropirazina, 2,7-diazaespiro[5,5]nonano, y similares. 60 Preferiblemente, el heterociclo no aromático es un heterociclo de 5 a 7 miembros no aromático que contiene los mismos o diferentes 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden formar puente con alqueno C1-C6. Preferiblemente, el heterociclo de 5 a 7 miembros no aromático contiene al menos un átomo de nitrógeno, que puede estar puenteado con alqueno C1-C6. Más preferiblemente, el heterociclo no aromático es azetidina, pirrolidina, piperidina, tetrahidropiridina, o 8-azabicyclo[3,2,1]octano.

Alternativamente, y preferiblemente por igual el heterociclo no aromático es pirrolidina, piperidina, o tetrahidropiridina.

El "grupo heterocíclico no aromático" es un grupo monovalente de un heterociclo no aromático o un heterociclo de 3 a 10 miembros no aromático que contiene los mismos o diferentes 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. Puede formar puente con alquileo C1-C6, puede tener un enlace insaturado en una parte del anillo, y se puede combinar con otro heterociclo no aromático para formar un anillo espiro. Sus ejemplos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, azocanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, oxazepanilo, tiomorfolinilo, tiazepanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptilo, 2-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octilo, 9-azabicyclo[3,3,1]nonilo, 3,9-diazabicyclo[3,3,1]nonilo, dihidropiranilo, dihidropirrolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirazilo, 3,9-diazaespiro [5,5]undec-3-ilo, 1,9-diazaespiro[5,5]undec-9-ilo, 1,8-diazaespiro[4,5]dec-8-ilo, y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo. Preferiblemente, el grupo heterocíclico no aromático es un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros que contiene los mismos o diferentes 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente, el grupo heterocíclico no aromático es un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Más preferiblemente, el grupo heterocíclico no aromático es azepanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo o morfolinilo. Alternativamente, e igualmente preferiblemente el heterociclo no aromático es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo.

El "halógeno" es -F, -Cl, -Br, o -I.

La expresión "que puede estar sustituido" significa no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes. Adicionalmente, en un caso en el que tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sea de paso, los dos grupos alquilo C1-C6 sobre el nitrógeno, por ejemplo, en un caso de la frase "-N(alquilo C1-C6 que puede estar sustituido)₂" pueden ser grupos alquilo C1-C6 iguales o diferentes. Adicionalmente, los grupos alquilo C1-C6 pueden estar sustituidos cada uno con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes, o uno o ambos grupos alquilo C1-C6 pueden estar insustituidos.

El alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, o alquileo C1-C6, que puede estar sustituido, puede ser cada uno de alquilo C1-C6 no sustituido, alqueno C2-C6 no sustituido, alquino C2-C6 no sustituido, o alquileo C1-C6 no sustituido respectivamente.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "benceno que puede estar sustituido" en el Anillo A incluyen alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, -O-alquilo C1-C6, y halógeno. Otros ejemplos del sustituyente aceptable del "benceno que puede estar sustituido" en el Anillo A incluyen metilo, trifluorometilo, metoxi, fluoro, cloro y bromo.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "pirazol que puede estar sustituido", el "imidazol que puede estar sustituido" y la "pirimidina que puede estar sustituida" en el Anillo A incluyen alquilo C1-C6. Otros ejemplos del sustituyente aceptable del "pirazol que puede estar sustituido", el "imidazol que puede estar sustituido" y la "pirimidina que puede estar sustituida" del Anillo A incluyen metilo.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "benceno que puede estar sustituido" de Anillo X incluyen alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con halógeno y halógeno. Otros ejemplos del sustituyente aceptable del "benceno que puede estar sustituido" del Anillo X incluyen metilo, trifluorometilo, fluoro, y cloro.

A menos que se especifique lo contrario, en el caso en el que también se utilizan los símbolos de las fórmulas químicas en la presente memoria en otras fórmulas químicas, los mismos símbolos indican los mismos significados.

(1) Los ejemplos del grupo R¹ aceptable del compuesto o una de sus sales de la invención, incluyen piperidinilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C6; piperazinilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C6; y piperidinilo sustituido con piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C1-C6; alternativamente R¹ puede ser 4-metilpiperidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 3,4-dimetilpiperazin-1-ilo, o 4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-ilo; alternativamente R¹ puede ser 4-metil-piperazin-1-ilo; alternativamente R¹ puede ser 3,4-dimetilpiperazin-1-ilo; alternativamente R¹ puede ser 4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-ilo.

Además, cuando el Anillo A es un anillo de 6 miembros, cuando el átomo en el Anillo A sustituido con L¹ está en la posición 1, R¹ puede estar sustituido en la posición 3 o 4. Alternativamente, cuando el Anillo A es un anillo de 6 miembros, cuando el átomo en el Anillo A sustituido con L¹ está en la posición 1, R¹ puede estar sustituido en la posición 4.

(2) Los ejemplos de Anillo A del compuesto o una de sus sales de la invención, incluyen pirazol que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, imidazol que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, y pirimidina que puede estar sustituida con alquilo C1-C6. Otros ejemplos del Anillo A del compuesto o una de sus sales de

la invención, incluyen benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, en donde los uno o más sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, -O-alquilo C1-C6, y halógeno; alternatively, cuando el Anillo A es benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, el sustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en metilo y metoxi; alternatively, cuando el Anillo A es benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, el sustituyente puede ser metilo; alternatively, el Anillo A es benceno sustituido con metilo; alternatively, el Anillo A es benceno; alternatively, el Anillo A es pirazol.

(3) En el compuesto o una de sus sales de la invención, L^1 puede ser -NH-.

(4) En el compuesto o una de sus sales de la invención R^2 puede ser H o alquilo C1-C6; alternatively R^2 puede ser alquilo C1-C6; alternatively R^2 puede ser H, etilo, o isopropilo; alternatively R^2 puede ser etilo, o isopropilo; alternatively R^2 puede ser H; alternatively R^2 puede ser etilo; alternatively R^2 puede ser de isopropilo.

(5) En el compuesto o una de sus sales de la invención, L^2 puede ser -O- o un enlace; alternatively L^2 puede ser -O-; alternatively L^2 puede ser un enlace.

(6) En el compuesto o una de sus sales de la invención, el Anillo X puede ser un heterociclo no aromático, un heterociclo aromático, cicloalcano o un anillo de benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo C1-C6, -CN, cicloalquilo, arilo, grupo heterocíclico aromático, grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, oxo, y alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno; alternatively, el Anillo X puede ser benceno, piridina, tetrahidropiridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 8-azabicyclo[3,2,1] octano o ciclohexano, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -O-alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno y -CN; alternatively, el Anillo X puede ser benceno, pirrolidina, o piperidina, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno y alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno; alternatively, el Anillo X puede ser benceno sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo y fluoro, o pirrolidina o piperidina; alternatively, el Anillo X puede ser de benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno; alternatively, el Anillo X puede ser de benceno que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo y fluoro; alternatively, el Anillo X puede ser benceno; alternatively, el Anillo X puede ser pirrolidina o piperidina; alternatively, el Anillo X puede ser pirrolidina; alternatively, el Anillo X puede ser piperidina.

(7) En el compuesto o una de sus sales de la invención, L^3 puede ser -NH-, -N(alquil C1-C6)-, o un enlace; alternatively L^3 puede ser -NH- o un enlace; alternatively L^3 puede ser -NH-; alternatively L^3 puede ser un enlace.

Adicionalmente, en el compuesto o una de sus sales de la invención, en un caso en el que L^2 es distinto de un enlace, Y es el Anillo X, y el Anillo X es un anillo de 5 miembros o un anillo de 6 miembros, y cuando el átomo en el Anillo X sustituido con L^2 está en la posición 1, L^3 puede estar sustituido en la posición 3. Adicionalmente, en el compuesto o una de sus sales de la invención, en un caso en el que L^2 es un enlace, Y es el Anillo X, y el Anillo X es un anillo de 6 miembros, y cuando el átomo en el Anillo X sustituido con L^2 está en la posición 1, L^3 puede estar sustituido en la posición 4.

Adicionalmente, en el compuesto o una de sus sales de la invención, M puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno de $-L^2-Y-L^3-$, cuando $-L^2-Y-L^3-$ se define como en el párrafo

(8) En el compuesto o una de sus sales de la invención, $-L^2-Y-L^3-$ puede ser -O-(1,3-fenileno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-C6 y halógeno)-NH-, piperidin-1,4-diilo (con la condición de que M está sustituido en la posición 1 de la piperidina), -O-pirrolidin-1,3-diilo (con la condición de que M está sustituido en la posición 1 de la pirrolidina), o -O-piperidin-1,3-diilo (con la condición de que M está sustituido en la posición 1 de la piperidina); alternatively $-L^2-Y-L^3-$ puede ser -O-(1,3-fenileno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-C6 y halógeno)-NH-; alternatively $-L^2-Y-L^3-$ puede ser -O-(1,3-fenileno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y fluoro)-NH-; alternatively $-L^2-Y-L^3-$ puede ser piperidin-1,4-diilo (con la condición de que M está sustituido en la posición 1 de la piperidina); alternatively $-L^2-Y-L^3-$ puede ser -O-pirrolidin-1,3-diilo (con la condición de que M está sustituido en la posición 1 de la pirrolidina); alternatively $-L^2-Y-L^3-$ puede ser -O-piperidin-1,3-diilo (con la condición de que M está sustituido en la posición 1 de la piperidina).

(9) En el compuesto o una de sus sales de la invención, M puede ser -C(O)-.

(10) En el compuesto o una de sus sales de la invención, R^3 puede ser H.

(11) En el compuesto o una de sus sales de la invención, R^4 puede ser H.

(12) El compuesto o una de sus sales de la invención, pueden incluir una combinación de dos o más cualesquiera de las realizaciones de los apartados (1) a (11) descritos anteriormente, que no se contradicen entre sí.

El compuesto o una de sus sales, que es una combinación de dos o más cualquiera de las realizaciones de los apartados (1) a (11) descritos anteriormente, que no se contradicen entre sí, también se incluye en la presente invención, como se describe en el apartado (12) anterior, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen también las siguientes realizaciones.

(13) El compuesto o una de sus sales, en donde R^2 es H o alquilo C1-C6 que puede estar sustituido, L^2 es -O-, o un enlace, e Y es un Anillo X está incluido en la presente invención.

(14) El compuesto o una de sus sales como se describe en el apartado (13), en donde R^1 es un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido, L^1 es -NH-, R^2 es H o alquilo C1-C6, y M es -C(O)- se incluye en la presente invención.

(15) El compuesto o una de sus sales como se describe en el apartado (14), en donde R^1 es piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, piperidinilo que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, o piperidinilo sustituido con piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, el Anillo A es benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, y -O-alquilo C1-C6, pirazol que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, imidazol que puede estar sustituido con alquilo C1-C6 o pirimidina que puede estar sustituida con alquilo C1-C6, y R^3 y R^4 son cada uno H se incluye en la presente invención.

(16) El compuesto o una de sus sales como se describe en el apartado (15), en donde L^2 es -O- o un enlace, el Anillo X es un heterociclo aromático, un heterociclo no aromático, cicloalcano, o benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo C1-C6, -CN, cicloalquilo, arilo, un grupo heterocíclico aromático, grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con alquilo C1-C6, oxo, y alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, y L^3 es -NH-, -N(alquil C1-C6)-, o un enlace se incluye en la presente invención.

El compuesto de la fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos, dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria, el compuesto de la fórmula (I) se describe en una sola forma de isómero, sin embargo, la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Adicionalmente, el compuesto de la fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial, en algunos casos, y en consecuencia, puede existir en forma de isómeros ópticos basados en ello. La presente invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula (I) como una mezcla de los mismos.

La sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyente. Sus ejemplos específicos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con varios aminoácidos tales como acetil-leucina, y derivados de aminoácidos con sales de amonio.

Adicionalmente, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de la fórmula (I) y sales de los mismos. Adicionalmente, la presente invención también incluye compuestos marcados con diferentes isótopos radiactivos o no radiactivos.

Métodos para la síntesis de compuestos de fórmula (I) y compuestos estrechamente relacionados

El compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo se puede preparar usando las características basadas en la estructura básica o en sus tipos de sustituyentes y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, la sustitución del grupo funcional correspondiente con un grupo protector adecuado (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional correspondiente) en la etapa de la sustancia de partida en un intermedio puede ser eficaz en función del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de ellos se puede seleccionar y utilizar según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

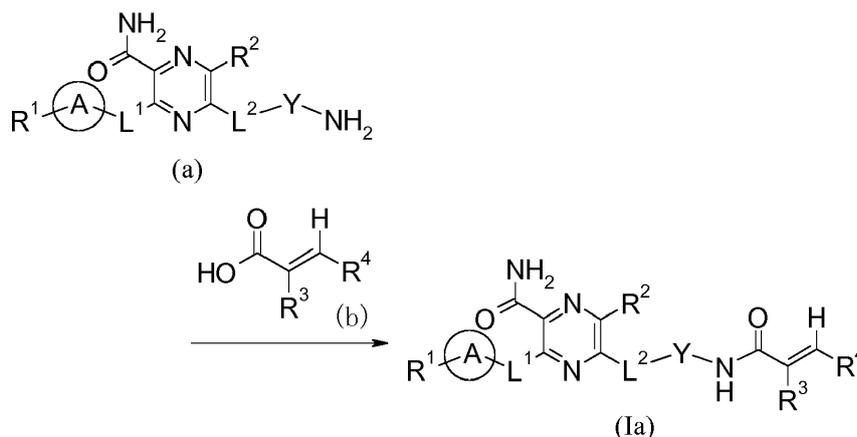
Además, el profármaco del compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante la introducción de un grupo

específico en la etapa de un material de partida a un intermedio, o llevando a cabo la reacción utilizando el compuesto obtenido de fórmula (I), como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como esterificación, amidación, deshidratación habituales, y similares.

En lo que sigue, se describirán los métodos de preparación representativos para los compuestos de fórmula (I) y compuestos estrechamente relacionados. Cada uno de los procesos de producción también se puede llevar a cabo con relación a las referencias adjuntas en la presente descripción. Adicionalmente, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

(Procedimiento de producción 1)

[Quim. 11]



El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto (Ia), que es el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, en donde L^3 es NH y M es C=O, sometiendo un compuesto (a) a amidación.

La presente reacción se lleva a cabo utilizando un compuesto (a) y un compuesto (b) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla en un disolvente que es inerte a la reacción, en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente a -20°C a 60°C , usualmente durante 0,1 horas a 5 días, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente memoria no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, o agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación utilizado en el presente documento no están particularmente limitados, sino que incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, y oxiclóruo de fósforo. Es preferible en algunos casos para la reacción de utilizar un aditivo (tal como 1-hidroxibenzotriazol). Es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción utilizar bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

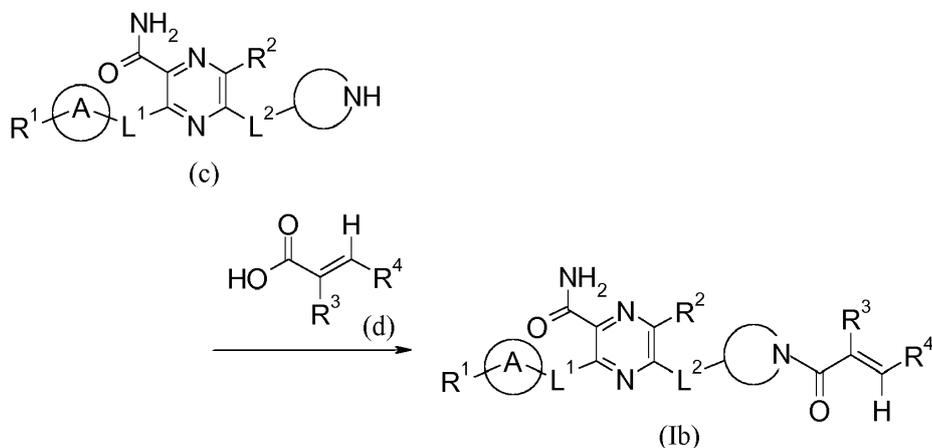
Adicionalmente, también se puede utilizar un método en el que un ácido carboxílico (b) se convierte en un derivado reactivo, que se hace reaccionar con una amina (a). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido obtenidos mediante la reacción con un agente de halogenación tal como oxiclóruo de fósforo, cloruro de tionilo, dicloruro de oxalilo, y similares, anhídridos de ácido mixtos obtenidos mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo o similares, ésteres activos obtenidos mediante condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similares, y otros. La reacción del derivado reactivo con la amina (a) se puede llevar a cabo en un intervalo de desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a -20°C a 60°C , en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, y éteres.

[Documentos]

S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª ed., Vol. 1, Academic Press Inc., 1991 "Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 16 (2005) (Maruzen)

(Procedimiento de producción 2)

[Quim. 12]



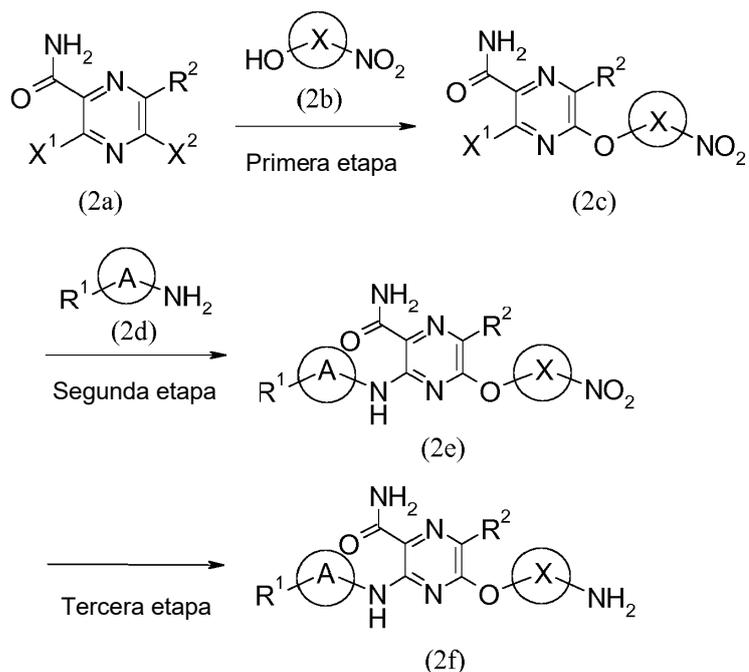
5 El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto (Ib), que es el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, en donde Y es un anillo de X, el Anillo X es un heterociclo no aromático que puede estar sustituido, que tiene uno o más átomos de nitrógeno, M es C=O, y L³ es un enlace, sometiendo el compuesto (c) a amidación de la manera similar al Procedimiento de Producción 1. Las condiciones de reacción son las mismas que en el Procedimiento de Producción 1.

10 (Preparación de compuesto de partida)

15 En el método de preparación anterior, el compuesto de partida se puede preparar mediante el uso de cualquiera de, por ejemplo, los siguientes métodos, los métodos descritos en los Ejemplos de Preparación descritos más adelante, métodos conocidos, o métodos modificados de los mismos.

(Síntesis 1 de la sustancia de partida)

[Quim. 13]



(en donde X^1 y X^2 representan cada uno un grupo eliminable).

El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto (2f), que es el compuesto de partida (a) del Procedimiento de Producción 1, en donde L^1 es -NH-, L^2 es -O-, e Y es un Anillo X. Aquí, los ejemplos del grupo eliminable de X^1 y X^2 incluyen grupos halógeno, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y similares.

(Etapa primera)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (2c) mediante la reacción de sustitución ipso de un compuesto (2a) y un compuesto (2b).

La presente etapa se lleva a cabo utilizando el compuesto (2a) y el compuesto (2b) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla en un disolvente que es inerte a la reacción, o en ausencia de un disolvente, en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y reflujo, preferiblemente a 0°C a 80°C, usualmente durante 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente memoria no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción utilizar bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, y N-metilmorfolina, o bases inorgánicas tales como terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

[Documentos]

S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª ed., Vol. 1, Academic Press Inc., 1991 "Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen)

(Etapa segunda)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (2e) mediante la reacción de sustitución ipso del compuesto (2c) y un compuesto (2d).

Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa primera de Síntesis 1 de la sustancia de partida. Adicionalmente, es preferible en algunos casos para el progreso de la reacción llevar a cabo la reacción a una temperatura más alta, por ejemplo, 180°C o inferior.

(Etapa tercera)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (2f) mediante la reacción de hidrogenación del compuesto (2e).

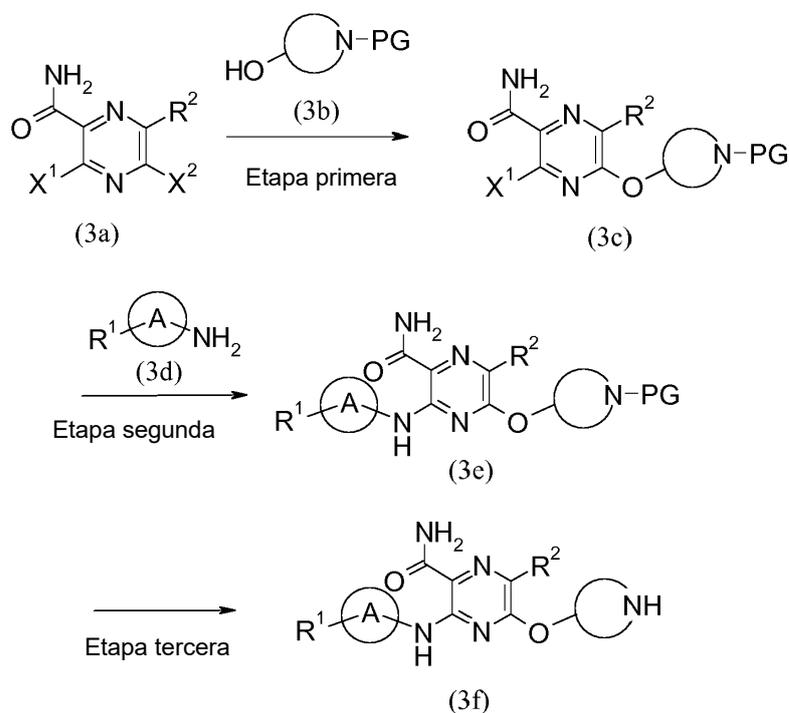
En la presente etapa, el compuesto (2e) se agita en un disolvente que es inerte a la reacción, usualmente durante 1 hora a 5 días, bajo una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico. Esta reacción se lleva a cabo usualmente en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, y preferiblemente a temperatura ambiente. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente memoria no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, agua, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla de los mismos. Como catalizador metálico, se utilizan adecuadamente catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, y similares, catalizadores de platino tales como una placa de platino, óxido de platino, y similares, catalizadores de níquel tales como níquel reducido, níquel Raney, y similares, catalizadores de rodio tales como tetraquitrifenilfosfina cloro-rodio y similares, o catalizadores de hierro, tales como hierro reducido y similares. También es posible utilizar una cantidad equivalente o una cantidad en exceso del ácido fórmico o formiato de amonio con respecto al compuesto de la fórmula (I) en lugar del gas hidrógeno como fuente de hidrógeno.

[Documentos]

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2ª Ed (ACS Monograph:188)", ACS, 1996 "Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 19 (2005) (Maruzen)

(Síntesis 2 de la sustancia de partida)

Chem. 14



(en donde X^1 y X^2 representan cada uno un grupo eliminable. Adicionalmente, PG representa un grupo protector).

5

El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto (3f), que es el compuesto de partida (c) del Procedimiento de Producción 2, en donde L^1 es -NH- y L^2 es -O-.

10

(Etapa primera)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (3c) mediante la reacción de sustitución ipso del compuesto (3a) y el compuesto (3b).

15

Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa primera de la Síntesis 1 de la sustancia de partida.

(Etapa segunda)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (3e) mediante la reacción de sustitución ipso del compuesto (3c) y el compuesto (3d).

20

Las condiciones de reacción son las mismas que en la etapa primera de la Síntesis 1 de la sustancia de partida.

(Etapa tercera)

25

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (3f) mediante la reacción de desprotección del compuesto (3e).

La reacción de desprotección puede llevarse a cabo con referencia a "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)" como se describió anteriormente.

30

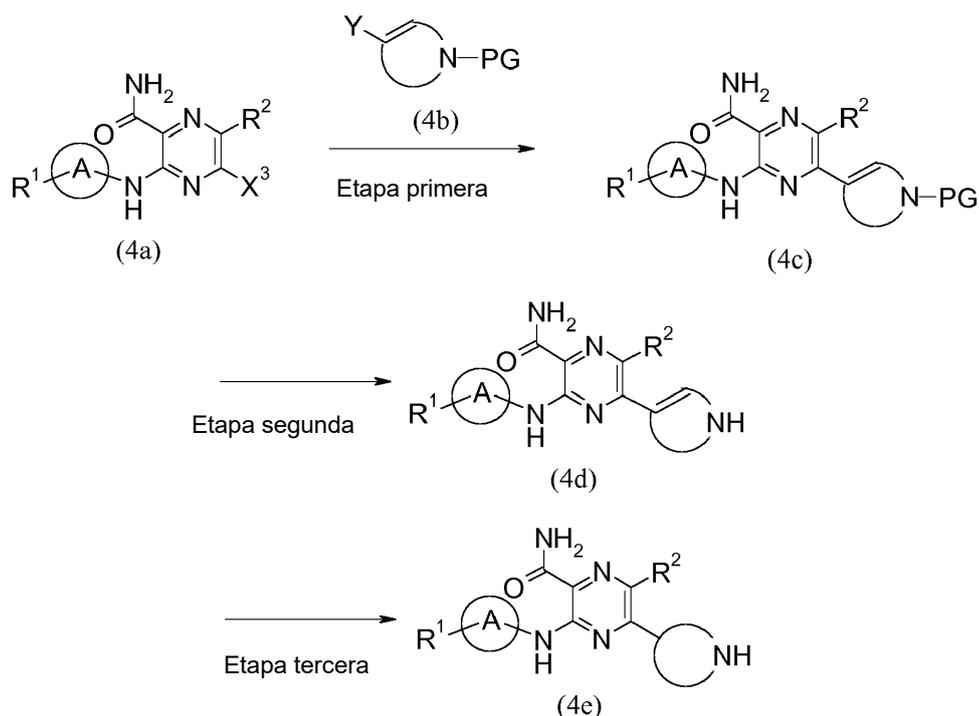
Adicionalmente, si se desea, el orden de la etapa primera y la etapa segunda puede ser revertido. Adicionalmente, hay un caso en el que se puede emplear el método de preparación, tal como el presente procedimiento de producción para el compuesto en un caso en el que L^2 representa un grupo distinto de -O-.

35

(Síntesis 3 de la sustancia de partida)

[Quim. 15]

[Chem. 15]



(en donde X^3 representa un grupo eliminable, y representa $-B(OH)_2$ o $-B(OZ)OW$, y PG representa un grupo protector. Aquí, Z y W son iguales o diferentes entre sí, y representan alquilo C1-C6, o Z y W se combinan para representar alquilo C1-C6).

El presente procedimiento de producción es un método para preparar un compuesto (4e), que es el compuesto de partida (c) del Procedimiento de Producción 2, en donde L^1 es NH y L^2 es un enlace. Aquí, los ejemplos del grupo eliminable representado por X^3 incluyen grupos halógeno, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, y similares.

(Etapa primera)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (4c) mediante la reacción de acoplamiento del compuesto (4a) y el compuesto (4b), preparado mediante el método descrito en el folleto de la Publicación Internacional WO2010/128659 o un método equivalente al mismo.

Esta reacción se lleva a cabo utilizando el compuesto (4a) y el compuesto (4b) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla en un disolvente que es inerte a la reacción, en un intervalo de la temperatura ambiente a calentamiento y reflujo, generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en presencia de una base y un catalizador de paladio. La presente reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo una atmósfera de gas inerte. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente memoria no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, butanol, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla disolvente. En cuanto a la base, se prefieren bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, y similares. En cuanto al catalizador de paladio, se prefiere tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro paladio-1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, o similares.

[Documentos]

"Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", editado por A. d. Meijere y F. Diederich, vol. 1, VCH Publishers Inc., 1997

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 13 (2005) (Maruzen)

(Etapa segunda)

La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (4d) mediante la reacción de desprotección del compuesto (4c).

5 Las condiciones de reacción son las mismas que en la tercera etapa de la Síntesis 2 de la sustancia de partida.

(Etapa tercera)

10 La presente etapa es una etapa de obtención de un compuesto (4e) mediante la reacción de hidrogenación del compuesto (4d).

Las condiciones de reacción son las mismas que en la tercera etapa de la Síntesis 1 de la sustancia de partida.

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser aislados y purificados en forma de sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos, o sustancias cristalinas polimórficas de los mismos. Las sales del compuesto de la fórmula (I) se pueden preparar llevando a cabo el tratamiento de una reacción de formación de sal convencional.

20 El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas comunes tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada, y similares.

25 Se pueden preparar diversos isómeros mediante la selección de un compuesto de partida apropiado o separar mediante el uso de la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un método general para el diseño de resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para la inducción de sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similares, y otros), y adicionalmente, los isómeros se pueden preparar también a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

30 La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) fue confirmada mediante los ensayos que se muestran más abajo.

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de evaluación de actividad inhibitoria sobre la quinasa con mutación T790M/L858R en EGFR

35 La actividad de fosforilación en el sustrato peptídico de EGFR se investigó utilizando LabChip (marca registrada) Systems (Caliper Life Sciences, Inc.). Para la enzima, se utilizó EGFR [T790M/L858R] (Carna Biosciences, Inc.). El compuesto de ensayo se añadió a un líquido de reacción que contenía la proteína enzimática para proporcionar 8 etapas de concentraciones finales que oscilaban de 300 nM a 0,1 nM, seguido de incubación durante 2 horas. Después, se añadieron el sustrato y la solución de ATP, seguido de reacción durante 1 hora. Se utilizó una
40 concentración de ATP 1000 μ M. Se preparó un líquido de reacción que contenía la proteína enzimática pero no el compuesto de ensayo (en el que se añadió DMSO solo como disolvente a 0,4% en lugar del compuesto de ensayo), seguido de reacción de la misma manera con o sin la adición de ATP. Sin la adición del compuesto de ensayo, se supuso que el recuento de fosforilación sin adición de ATP y con adición de ATP eran 100% de inhibición y 0% de inhibición, respectivamente. Se calculó la concentración que producía una inhibición de 50% (CI_{50}) para el
45 compuesto de ensayo mediante un método de regresión logística.

Los valores de CI_{50} de varios Compuestos de los Ejemplos de la presente invención se muestran en la Tabla 1. Ej. indica el Núm. de Ejemplo del compuesto de ensayo. Adicionalmente, los valores de CI_{50} del compuesto del Ejemplo 546 en el Documento de Patente 12 fueron de 300 nM o más.

50

[Tabla 1]

Ej	Cl ₅₀ (nM)	Ej	Cl ₅₀ (nM)	Ej	Cl ₅₀ (nM)
1	1,3	42	1,2	69	1,3
C3	1,4	43	1,4	73	1,2
15	1,2	54	1,7	79	1,3
22	1,5	56	1,3	80	1,2
24	1,1	63	1,8	82	1,5
26	1,1	64	1,7		

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de evaluación de la actividad inhibidora sobre la proliferación celular dependiente de la quinasa con mutación T790M/L858R en EGFR y la quinasa con mutación T790M/del19 en EGFR

5 El presente ensayo se realizó utilizando células Ba/F3 que habían expresado una quinasa con mutación T790M/L858R en EGFR y una quinasa con mutación T790M/del19 en EGFR.

10 En una placa de 96 pocillos (Iwaki), se sembraron células Ba/F3 a 500 células por pocillo en un medio RPMI1640 (Invitrogen) que contenía suero bovino fetal al 10%, seguido de la adición del compuesto de ensayo (concentraciones finales que oscilaban de 1 μ m a 0,1 nM) y DMSO que era un disolvente del compuesto de ensayo como control negativo. En presencia de 5% de CO₂, las células se cultivaron a 37°C durante 2 días. A esto se le añadió un reactivo de recuento de células (Cell Titer-Glo; Promega) y la intensidad de emisión de luz se midió utilizando un luminómetro (Envison o ARVO; PerkinElmer Inc.). Se supuso que los valores medidos en el medio solo y el control negativo eran 100% de inhibición y 0% de inhibición, respectivamente. Se calculó la tasa de inhibición del compuesto de ensayo y se determinó la concentración que causaba una inhibición de 50% (valor Cl₅₀) mediante un método de regresión logística.

20 Los valores de Cl₅₀ de varios compuestos de la fórmula (I) se muestran en la Tabla 2. Ej indica el Núm. de Ejemplo

[Tabla 2]

Ej	Cl ₅₀ (nM) T790M/L858R	Cl ₅₀ (nM) T790M/del19	Ej	Cl ₅₀ (nM) T790M/L858R	Cl ₅₀ (nM) T790M/del19
1	2,2	1,4	43	0,66	0,51
C3	17	8,8	54	4,5	3,2
15	1,1	0,77	56	2,0	1,6
22	1,9	1,9	63	1,2	0,66
24	2,1	0,48	64	0,56	0,42
26	0,92	0,52	69	4,0	1,5
42	1,4	1,3	73	5,6	3,2

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo anti-tumoral sobre ratones portadores de células cancerosas H1975 que expresan la mutación T790M en EGFR

5 Se inocularon 3×10^6 células de H1975 suspendidas en PBS por vía subcutánea mediante una inyección en el dorso de ratones carentes de sistema inmunitario Balb/c macho de 5 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.). Después de 10 días desde la inoculación, se inició la administración del compuesto de ensayo. El ensayo se llevó a cabo en el grupo de disolvente y los grupos de compuestos de ensayo, con 5 animales por grupo. Cada uno de los compuestos de ensayo se mezcló en un disolvente de una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% o una mezcla disolvente de polietilenglicol:N-metilpirrolidona = 90:10, y se administraron por vía oral a una dosis de 10 mg/kg. Las administraciones se realizaron una vez al día durante 14 días, y el peso del cuerpo y el diámetro del tumor se midieron aproximadamente cada dos días. El volumen del tumor se calculó utilizando la siguiente fórmula.

$$15 \quad [\text{Volumen del tumor (mm}^3\text{)}] = [\text{Eje mayor del tumor (mm)}] \times [\text{Eje menor del tumor}]^2 \times 0,5$$

Se supuso que los volúmenes de los tumores del grupo de disolvente el día de la administración de partida y el día de finalización de la administración del compuesto de ensayo eran 100% de inhibición y 0% de inhibición, respectivamente, y se calculó la tasa de inhibición del compuesto de ensayo.

20 Las tasas de inhibición de los Compuestos de los Ejemplos de la presente invención se muestran en la Tabla 3. Ej indica el Núm. de Ejemplo del compuesto de ensayo.

[Tabla 3]

Ej	%	Ej	%	Ej	%
1	24	24	100	79	30
15	41	54	74	80	27
22	65	64	28	82	84

Como los resultados de los Ejemplos de Ensayo 1 a 2 anteriores, se confirmó que varios Compuestos de los Ejemplos de la presente invención tenían acciones inhibitoras sobre la actividad de la quinasa con mutación T790M/L858R en EGFR, y acciones supresoras de la proliferación celular dependiente de quinasa con mutación T790M/L858R y la quinasa con mutación T790M/del19 en EGFR. Adicionalmente, en el Ejemplo de Ensayo 3, para los ratones portadores de células cancerosas que expresan la mutación T790M en EGFR, los compuestos tienen una acción anti-tumoral.

Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales se puede utilizar para, por ejemplo, tratamiento del cáncer positivo para la mutación T790M en EGFR, en otra realización, cáncer de pulmón positivo para la mutación T790M en EGFR, en otra realización más, cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para la mutación T790M en EGFR, en otra realización adicional más, cáncer positivo para proteínas con mutación T790M en EGFR, y en otra realización adicional más, cáncer de pulmón positivo para proteínas con mutación T790M en EGFR, o similares.

Desde el punto de vista de que puesto que el cáncer positivo para la mutación T790M en EGFR exhibe resistencia a los inhibidores de tirosina quinasa de EGFR existentes, tales como gefitinib y erlotinib, en otra realización, el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales de la presente invención se puede utilizar para, por ejemplo, tratamiento del cáncer resistente a los inhibidores de tirosina quinasa de EGFR, en otra realización, cáncer de pulmón resistente a los inhibidores de tirosina quinasa de EGFR, y en otra realización más, cáncer de pulmón de células no pequeñas resistente a los inhibidores de tirosina quinasa de EGFR, o similares.

Una composición farmacéutica que contiene una o dos o más clases de la sal o el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención se puede preparar utilizando excipientes que se utilizan generalmente en la técnica, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, portadores para preparaciones farmacéuticas, y similares de acuerdo con los métodos utilizados usualmente.

La administración se puede lograr ya sea mediante administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o administración parenteral, tal como inyectables tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas, e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosa, parches transmucosa, e inhaladores.

La composición sólida para uso en la administración oral de acuerdo con la presente invención se utiliza en forma de comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En dicha composición sólida, uno o más ingredientes activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizador, un agente que promueva la solubilización. Si fuera necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico soluble.

La composición líquida para administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares, farmacéuticamente aceptables y también contiene diluyentes inertes utilizados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes auxiliares tales como un agente que promueva la solubilización, un agente humectante, y un agente de suspensión, edulcorantes, sabores, aromatizantes, o antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyectables y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Tal composición puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un estabilizante, o un agente que promueva la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, combinándolos con un bactericida, o mediante irradiación. Adicionalmente, estos también se pueden utilizar mediante la preparación de una composición sólida estéril, y disolviéndolos o suspendiéndolos en agua estéril o un disolvente estéril para inyectables antes de su uso.

El agente para uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, cataplasmas, aerosoles, lociones, colirios y pomadas para los ojos. Los agentes contienen, bases para pomadas, bases para lociones, preparaciones

Líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, y emulsiones.

En cuanto a los agentes transmucosa tales como un inhalador y un agente transnasal, se utilizan aquellos en forma de un estado sólido, líquido, o semi-sólido, y se pueden preparar de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se pueden añadir adecuadamente a los mismos un excipiente conocido, y también un agente regulador del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un agente espesante, o similares. Para su administración, se puede utilizar un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o en forma de polvo de mezcla formulada, o en forma de una solución o suspensión combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, con un dispositivo o pulverizador conocido, tal como un dispositivo de inhalación por administración medida. Un inhalador de polvo seco o similares puede ser para uso de administración única o múltiple, y se pueden utilizar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol a presión que utiliza un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, y dióxido de carbono.

Típicamente, en la administración oral, la dosis diaria es adecuadamente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una sola porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Adicionalmente, un agente transmucosa se administra a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide apropiadamente en respuesta a cada caso individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad y el sexo, y similares.

Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formas de dosificación, los sitios de administración, o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene de 0,01 a 100% en peso, y en cierta realización, de 0,01 a 50% en peso de una o más clases del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, que es un ingrediente activo.

El compuesto de la fórmula (I) se puede utilizar combinado con diversos agentes para el tratamiento o la prevención de las enfermedades, en las que se considera eficaz el compuesto de la fórmula (I). En general, cuando un agente anti-tumoral se administra solo durante la quimioterapia de un tumor, particularmente un tumor maligno, el agente anti-tumoral tiene un límite en su efecto en términos de efectos secundarios y similares, y por lo tanto a menudo no logra producir un suficiente efecto anti-tumoral. Por esta razón, en los casos clínicos, se utiliza terapia de múltiples fármacos en la que se combinan dos o tres o más fármacos con diferentes mecanismos de acción. Mediante la combinación de agentes anti-tumorales con diferentes mecanismos de acción, esta terapia combinada tiene como objetivo reducir los efectos secundarios o mejorar el efecto anti-tumoral deseado, por ejemplo, 1) para reducir el tamaño de la población de células no sensibles, 2) para prevenir o retrasar el desarrollo de resistencia a los fármacos, 3) para dispersar la toxicidad por la combinación de fármacos con diferentes niveles de toxicidad, y similares. En tal terapia combinada, los fármacos se pueden administrar simultáneamente o por separado en sucesión o a intervalos de tiempo deseados. Las formulaciones para la administración simultánea pueden estar mezcladas o tener formas separadas.

Los ejemplos del fármaco que se puede utilizar combinado incluyen agentes quimioterapéuticos, tales como un inhibidor de la tirosina quinasa de EGFR, un agente alquilante, y un antimetabolito, agentes inmunoterapéuticos, agentes terapéuticos hormonales, inhibidores del factor de la proliferación celular, y similares, y específicamente, fármacos tales como gefitinib, erlotinib, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, irinotecán, vinorelbina, bevacizumab, pemetrexed, y similares.

[Ejemplos]

De aquí en adelante, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) se describirán con más detalle con referencia a los Ejemplos, pero la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos a continuación. Adicionalmente, los procedimientos de producción de los compuestos de partida se describen en cada uno de los Ejemplos de Preparación. Además, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación de los ejemplos específicos mostrados a continuación, pero el compuesto de la fórmula (I) puede prepararse por medio de una combinación de los métodos de preparación o un método que es evidente para un experto en la técnica.

Adicionalmente, las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en algunos casos en los Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Tablas siguientes.

EjP: Núm. de Ejemplo de Preparación, Ej: Núm. de Ejemplo, pSyn: Núm. de Ejemplo de Preparación preparado mediante el mismo método, Syn: Núm. de Ejemplo preparado por el mismo método (p. ej., E1 significa Ejemplo 1), Estr: Fórmula Estructural Química (Me: metilo, Et: etilo, iPr: isopropilo, OMe: metoxi, OEt: etoxi, NO₂: nitro,

CF₃:trifluorometilo, CN: ciano, Boc: terc-butiloxycarbonilo, adicionalmente, un compuesto indicado mediante "*" en la fórmula estructural química representa que el compuesto es un solo isómero que tiene una configuración estérica de la estructura descrita. Además, un compuesto que tiene dos o más carbonos asimétricos, que tiene la notación estereoquímica pero no "*" indica una mezcla racémica cuya configuración relativa se determina solamente), Datos:

5 Datos Físicoquímicos, ESI+: valores m/z en espectroscopía de masas (ionización ESI, representando [M + H]⁺ a menos que se especifique lo contrario), ESI: valores m/z en la espectroscopia de masas (ionización ESI, que representa [M-H]⁻ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI+: APCI/ESI-MS [M + H]⁺ (ionización química a presión atmosférica APCI, APCI/ESI: medición simultánea de APCI y ESI, que representa [M + H]⁺ a menos que se especifique lo contrario), EI+: valores m/z en espectroscopía de masas (ionización EI, que representa (M)⁺ a menos que se especifique lo contrario), RMN H¹(CDCl₃): pico δ (ppm) de RMN H¹ en CDCl₃, RMN H¹(DMSO-d₆): pico δ (ppm) de RMN H¹ en DMSO-d₆, s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), q: cuarteto (espectro), br: línea ancha (espectro) (por ejemplo: br-s), m: multiplete (espectro). Adicionalmente, HCl en la fórmula estructural representa monohidrocloreuro, 2HCl representa dihidrocloreuro, y 3HCl representa trihidrocloreuro.

15 Se utilizó RINT-TTRII en la medición de la difracción de rayos X de polvo de acuerdo con las siguientes condiciones: tubo de rayos X: Cu; corriente del tubo: 300 mA; voltaje del tubo: 50 kV; anchura de muestreo: 0,020°; velocidad de exploración: 4°/min; longitud de onda: 1,54056 Å; intervalo de ángulos de difracción de medición (2θ): 2,5-40°.

20 Adicionalmente, en la presente memoria descriptiva, se utiliza en algunos casos el soporte lógico de nomenclatura tal como ACD/Name (marca registrada, Advanced ChemiEstry Development, Inc). para la nomenclatura del compuesto.

Adicionalmente, por conveniencia, una concentración de moles/l se expresa como M. Por ejemplo, una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M significa una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l.

25 Ejemplo de Preparación 1

Una mezcla de 3-nitrofenol (1 g), 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (1,74 g), diisopropiletilamina (2,63 mL) y dioxano (10 mL) se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 3-cloro-6-etil-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (1,68 g) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 2

35 Una mezcla de 3-cloro-6-etil-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (500 mg), 4-(4-metil-piperazin-1-il)anilina (300 mg), ácido metanosulfónico (201 µL), y N-metilpirrolidona (2 mL) se calentó en un dispositivo de reacción de microondas a 200°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 4-(4-metil-piperazin-1-il)anilina (150 mg) y la mezcla se calentó a 200°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó.

40 El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1) para obtener 6-etil-3-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (308 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

45 Ejemplo de Preparación 3

Una mezcla de 3-cloro-6-etil-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (400 mg), 4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]anilina (374 mg), ácido trifluoroacético (209 µL), y N-metilpirrolidona (2,8 mL) se calentó a 150°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, y después se secó. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía

50 en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1) para obtener 6-etil-3-{{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino}-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (383 mg) en forma de un sólido de color pardo.

55 Ejemplo de Preparación 4

Una mezcla de 3-cloro-6-etil-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (300 mg), 2-(4-metil-piperazin-1-il)pirimidina-5-amina (198 mg), y diisopropiletilamina (318 µL) en N-metilpirrolidona (1,5 mL) se calentó a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y después se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 95: 4,5:0,5) para obtener 6-etil-3-{{2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il}amino}-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (234 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 5

Una mezcla de 3-cloro-6-etil-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (300 mg), 2-metil-4-(morfolin-4-il)anilina (200 mg), diisopropiletilamina (330 μ L), y N-metilpirrolidona (2 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de reacción de microondas a 180°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se añadieron 5 mL de agua a la misma. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:9-7:3) para obtener 6-etil-3-[[2-metil-4-(morfolin-4 il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (160 mg) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo de Preparación 6

Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de 3-cloro-6-etil-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (50 mg), 4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]anilina (48 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (14 mg), dicitclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)fosfina (30 mg), carbonato de cesio (101 mg), y dioxano (2 mL) se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 95:4,5:0,5 a 90: 9:1, cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 6-etil-3-[(4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil]amino)-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (14 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 7

A una mezcla de 6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (300 mg) en etanol (6 mL) y agua (6 mL) se le añadieron cloruro de amonio (672 mg) y polvo de hierro (351 mg), seguido de agitación a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0-200:10:1). A esto se le añadió éter diisopropílico, y el sólido se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (125 mg).

Ejemplo de Preparación 8

Una mezcla de 6-etil-3-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (500 mg) en etanol (10 mL) y agua (10 mL) se calentaron a 80°C, y se añadieron polvo de zinc (686 mg) y cloruro de amonio (561 mg), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1) para obtener 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (255 mg).

Ejemplo de Preparación 9

A una mezcla de 3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)-6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-carboxamida se le añadieron (1,13 g), etanol (60 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) paladio soportado sobre carbono al 10% (53% de producto húmedo) (1,23 g), seguido de agitación durante 6 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno (4 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 100:1:0,1 a 30:1:0,1) para obtener 5-(3-aminofenoxi)-6-isopropil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (702 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 10

A una mezcla de 6-etil-3-[(4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil]amino)-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (112 mg) en etanol (3 mL) y agua (1 mL) se le añadieron cloruro de hierro (III) hexahidratado (31 mg), carbón activado (60 mg), y monohidrato de hidrazina (221 μ L), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se añadió agua a la misma. La materia insoluble se recogió mediante filtración. Al sólido obtenido se le añadió una solución en cloroformo-metanol (10:1), y la materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-[(4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (46 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 11

5 A una mezcla de 6-etil-3-[[2-metil-4-(morfolin-4-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (145 mg), etanol (2 mL), y tetrahidrofurano (6 mL) se añadió paladio soportado sobre carbono al 10% (50% de producto húmedo) (30 mg), seguido de agitación durante 5 horas en una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-[[2-metil-4-(morfolin-4-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (135 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 12

10 A una mezcla de 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (300 mg), tetrahidrofurano (6 mL) y metanol (12 mL) se le añadió ditionito de sodio (1,03 g), hidrogenocarbonato de sodio (993 mg), y agua (13,5 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación agitación a 50°C durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción cloroformo-isopropanol (4:1), y después la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂, eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 50:1:0,1 a 20:1:0,1) para obtener 5-(3-aminofenoxi)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (27 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 13

25 Una mezcla de 3-amino-2-fluorofenol (50 mg), 5-cloro-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (162 mg), carbonato de potasio (65 mg), y N-metilpirrolidona (1 mL) se agitó a 100°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua-salmuera saturada (1:1), seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 5-(3-amino-2-fluorofenoxi)-6-etil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (126 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 14

35 Una mezcla de 3-cloro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (1,48 g), 4-(4-metil-piperazin-1-il)anilina (883 mg), ácido trifluoroacético (385µL), y N-metilpirrolidona (14,8 mL) se calentó a 160°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 30:1:0,1) y se lavó con acetato de etilo para obtener 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)-6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-carboxamida (1,15 g) en forma de un sólido de color naranja.

Ejemplo de Preparación 15

45 Una mezcla de 3-cloro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (300 mg), 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (184 mg), diisopropiletilamina (291µL), y N-metil-pirrolidona (3 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de reacción de microondas a 180°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y salmuera saturada, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1). El sólido se purificó obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂, eluyente; cloroformo:metanol = 100:0-98:2) para obtener 3-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino]-5-(3-nitrofenoxi)-6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-carboxamida (212 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 16

55 Una mezcla de 3-cloro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (1 g), 4-(4-metil-piperazin-1-il)anilina (542 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (130 mg), dicitclohexil (2',4',6'-trisisopropil-bifenil-2-il)fosfina (135 mg), carbonato de potasio (1,29 g), y terc-butanol (5 mL) se agitó a 80°C durante 5 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se diluyó con cloroformo, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 100:0:0 a 300:10:1) para obtener 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (303 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 17

5 A una mezcla de 4-(4-[[3-carbamoil-6-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-il]amino]fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) y cloroformo (30 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (349 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió N-bromosuccinimida (100 mg), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gel de sílice, y el disolvente se evaporó a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo) para obtener 4-(2-bromo-4-[[3-carbamoil-6-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-il]amino]fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo (682 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

10 Ejemplo de Preparación 18

15 A una mezcla de 4-(4-[[3-carbamoil-6-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-il]amino]fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) y cloroformo (30 mL) se le añadió N-clorosuccinimida (262 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 horas y adicionalmente, a 60°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gel de sílice, y el disolvente se evaporó a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo) para obtener 4-(4-[[3-carbamoil-6-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-il]amino]-2-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo (1,05 g) en forma de un sólido de color amarillo.

20 Ejemplo de Preparación 19

25 A una mezcla de terc-butil-4-(2-bromo-4-[[3-carbamoil-6-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-il]amino]fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo (682 mg) y 1,2-dicloroetano (7 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (3 mL) enfriando con hielo, y seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con cloroformo, y se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10%. Después de extraer con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 3-[[3-bromo-4-(piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (523 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

30 Ejemplo de Preparación 20

35 A una mezcla de [3-({5-carbamoil-3-etil-6-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi]pirazin-2-il}oxi)fenil]carbamato de terc-butilo (150 mg) y diclorometano (3 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (421 µL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, y después la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂, eluyente; cloroformo:metanol = 1:0 a 95:5) para obtener 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi]pirazin-2-carboxamida (56 mg) en forma de un sólido incoloro.

40 Ejemplo de Preparación 21

45 A una mezcla de 3-[[3-bromo-4-(piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (523 mg) y etanol (5 mL)-tetrahidrofurano (15 mL) se le añadió 1H-benzotriazol-1-metanol (159 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (323 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas, a continuación dilución con cloroformo, y lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 50:1:0.1) para obtener 3-[[3-bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (447 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

50 Ejemplo de Preparación 22

55 Una mezcla de 5-(3-aminofenoxi)-3-[[4-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4,5] dec-8-il)-3-metilfenil]amino]-6-etilpirazin-2-carboxamida (840 mg) y ácido clorhídrico M 3 (6 mL) se agitó a 80°C durante 5 horas, y después se añadió ácido acético (1,5 mL), seguido de agitación a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se añadió agua (30 mL), seguido de enfriamiento con hielo. El pH se ajustó a 9 mediante la adición de amoniaco concentrado. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-[[3-metil-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (0,74 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

60 Ejemplo de Preparación 23

A una mezcla de 3-[[3-bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (500 mg), y N-metilpirrolidona (5 mL) se le añadieron ácido piridin-4-ilborónico (407 mg), tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (164

mg), y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (2,84 mL), seguido de agitación en un dispositivo de reacción de microondas a 140°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 15:1:0,1) para obtener 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (64 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 24

A una mezcla de 3-[[3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (645 mg) y piridina (3,87 mL) se le añadió cianuro cuproso (219 mg), seguido de calentamiento y reflujo durante 5 horas. Se añadió a esto adicionalmente cianuro cuproso (328 mg), seguido de calentamiento y reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se añadió a esto una mezcla disolvente (10:1:0,1) de cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28%. Se añadió a esto adicionalmente una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de agitación, y después la materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se sometió a separación de líquidos, y después la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 20:1:0,1) para obtener 3-[[3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (68 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 25

Una mezcla de {3-[(5-carbamoil-6-cloro-3-etilpirazin-2-il)oxi]fenil}carbamato de terc-butilo (500 mg), 4-bromofenol (440 mg), carbonato de potasio (440 mg), y N-metilpirrolidona (5 mL) se hizo reaccionar a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se añadió a esto agua-salmuera saturada (1:1), seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0 a 95:5, hexano:acetato de etilo = 7:3:3:7) para obtener (3-[[6-(4-bromofenoxi)-5-carbamoil-3-etilpirazin-2-il]-oxi]fenil}carbamato de terc-butilo (599 mg) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 26

A una mezcla de (3-[[6-(4-bromofenoxi)-5-carbamoil-3-etilpirazin-2-il]oxi]fenil}carbamato de metilo (540 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (273 mg), y N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadieron un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II)-diclorometano (83 mg) y carbonato de cesio (665 mg), seguido de la reacción a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se añadió a esto acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) y cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂, eluyente; cloroformo:metanol = 100:0-98:2) para obtener [3-({5-carbamoil-3-etil-6-[4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenoxi]pirazin-2-il)oxi]fenil}carbamato de terc-butilo (153 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 27

Una mezcla de 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (420 mg), 4-[(2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]anilina (392 mg), diisopropiletilamina (665 µL), y dioxano (8,4 mL) se agitó a 110°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 95:5) para obtener 5-cloro-3-({4-[(2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-6-etilpirazin-2-carboxamida (560 mg) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo de Preparación 28

A una mezcla de 4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg) y acetato de etilo (5 mL) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 4 M (5 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y después se añadieron al residuo diclorometano (3 mL), metanol (5 mL), tetrahidrofurano (3 mL), 1H-benzotriazol-1-il metanol (705 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (1 g), y acetato de sodio (388 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y a esto se añadió gel de sílice (tipo NH₂). El disolvente se evaporó a presión reducida, y después el residuo

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂, eluyente; cloroformo:metanol = 100:0 a 98:2). Para el etanol sólido obtenido se añadieron (10 mL) y paladio soportado sobre carbono al 10% (50% producto húmedo) (201 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadieron 3-cloro-6-etil-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (670 mg), diisopropiletilamina (647 µL), y N-metil-pirrolidona (3 mL), seguido de agitación en un dispositivo de reacción de microondas a 180°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua-salmuera saturada (1:1), seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 10:0-9:1, tipo NH₂: eluyente; cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener 6-etil-3-{1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il}amino}-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (144 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 29

A una mezcla de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió hidruro de sodio oleoso al 55% (233 mg) enfriando con hielo. Después de agitar durante 30 minutos enfriando con hielo, se añadió 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (1,18 g), seguido de agitación adicional durante 1 hora enfriando con hielo. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo) para obtener 3-[(5-carbamoil-6-cloro-3-etilpirazin-2-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (795 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 30

Una mezcla de 3-[(5-carbamoil-6-cloro-3-etilpirazin-2-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (790 mg), 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (448 mg), diisopropiletilamina (729 µL), y N,N-dimetilformamida (5,53 mL) se agitó a 120°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 0:0 a 30:1:0,1), y después se lavó con éter diisopropílico para obtener 3-[(5-carbamoil-3-etil-6-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino)pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (355 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 31

Una mezcla de (3R)-3-[(5-carbamoil-6-cloro-3-etilpirazin-2-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg), 4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]anilina (210 mg), diisopropiletilamina (140µL), y N-metilpirrolidona (500µL) se hizo reaccionar utilizando un dispositivo de reacción de microondas a 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se añadieron a esto agua y éter diisopropílico. La materia insoluble se recogió mediante filtración para obtener (3R)-3-[(5-carbamoil-3-etil-6-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (101 mg) en forma de un sólido de color pardo amarillento.

Ejemplo de Preparación 32

Una mezcla de (3R)-3-[(5-carbamoil-6-cloro-3-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg), 4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]anilina (680 mg), diisopropiletilamina (400µL), y N-metilpirrolidona (1,2 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de reacción de microondas a 180°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1), y después se lavó con éter diisopropílico para obtener (3R)-3-[(6-5-carbamoil-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-3-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (304 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 33

A una mezcla de (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (860 mg) y N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió hidruro de sodio oleoso al 55% (200 mg) enfriando con hielo. Después de agitar durante 30 minutos enfriando con hielo, se añadió a esto 5-cloro-6-etil-3-{3-metil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (1 g), seguido de agitación adicional durante 1 hora enfriando con hielo. Se añadió hidruro de sodio oleoso al 55% (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, y

después se añadió hidruro de sodio oleoso al 55% (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1) para obtener (3R)-3-[[5-carbamoil-3-etil-6-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil)amino]pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (284 mg).

Ejemplo de Preparación 34

A una mezcla de 3-[[5-carbamoil-3-etil-6-({4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (355 mg) y 1,2-dicloroetano (6 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, después se diluyó con cloroformo, y se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10%. Después de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1) y se secó a presión reducida para obtener 6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]-5-(pirrolidin-3-iloxi)pirazin-2-carboxamida (212 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 35

A una mezcla de (3R)-3-[[5-carbamoil-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil]amino)-3-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg), etanol (6 mL), y tetrahidrofurano (6 mL) se le añadió paladio soportado sobre carbono al 10% (50% de producto húmedo) (260 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de gas hidrógeno (4 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida y se lavó con éter diisopropílico para obtener (3R)-3-[[5-carbamoil-3-isopropil-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (253 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 36

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (500 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (328 mg) y dioxano (10 mL) se añadieron secuencialmente tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (61 mg), y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (1,1 mL) en este orden, seguido de agitación a 80°C durante la noche. Después de dejar enfriar, se añadieron a esto acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1) para obtener 4-[5-carbamoil-3-etil-6-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (610 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 37

A una mezcla de 4-[5-carbamoil-3-etil-6-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (600 mg) y 1,2-dicloroetano (6 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (742 µL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1) para obtener 6-etil-3-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil]amino)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirazin-2-carboxamida (460 mg) en forma de un sólido de color naranja.

Ejemplo de Preparación 38

Una mezcla de 6-etil-3-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil]amino)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirazin-2-carboxamida (100 mg), etanol (3,9 mL), y tetrahidrofurano (1 mL) se hizo reaccionar utilizando un dispositivo de reacción de hidrogenación continua (H-Cube (marca registrada), fabricado por ThalesNano) en las condiciones de CatCart (marca registrada) paladio soportado sobre carbono al 10% (fabricado por ThalesNano), una velocidad de flujo de 1 mL/min, una temperatura de 70°C, y una presión de 69,07 atm. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 6-etil-3-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil]amino)-5-(piperidin-4-il)pirazin-2-carboxamida (87 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 39

5 A una mezcla de disulfuro de 3-nitrofenilo (2 g) y N,N-dimetilformamida (60 mL) se le añadió carbonato de potasio (1,79 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 minutos, y después se añadieron a esto 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (3,14 g) y formaldehído sulfoxilato de sodio (2,3 g), y agua, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter diisopropílico, y después se secó a presión reducida para obtener 3-cloro-6-etil-5-[sulfanil (3-nitrofenil)]pirazin-2-carboxamida (3,9 g) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 40

10 Una mezcla de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (100 mg), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (267 mg), ácido acético (292 µL), Tamices Moleculares 3A (100 mg), y cianoborohidruro de sodio (96 mg), y metanol (3 mL) se agitó a 65°C durante 8 horas. Después de dejar a enfriar, la materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener 1-ciclopropil-4-(4-nitro-1H-pirazol 1-il)piperidina (110 mg) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Preparación 41

15 Una mezcla de 1-ciclopropil-4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidina (952 mg), etanol (6 mL), agua (2 mL), y cloruro de amonio (108 mg) se calentó a 80°C, y a esto se añadió polvo de hierro (1,13 g), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. A esto se añadieron cloroformo y metanol, seguido de filtración a través de celite, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacoso al 28% = 1:0:0 a 95:4,5:0,5, tipo NH₂: eluyente; hexano:acetato de de etilo = 3:7-0:1) para obtener 1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (558 mg) en forma de un sólido de color rosa pálido.

Ejemplo de Preparación 42

20 A una mezcla de 1-metil-9-(4-nitrofenil)-1,9-diazaespiro[5,5]undecano (680 mg), etanol (10 mL), y tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió paladio soportado sobre carbono al 10% (50% de producto húmedo) (150 mg), seguido de agitación durante 5 horas en una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-(1-metil-1,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il)anilina (0,6 g) en forma de un sólido de color púrpura pálido.

Ejemplo de Preparación 43

25 A una mezcla de dihidrocloruro de 1,9-diazaespiro[5,5]undecano (640 mg), carbonato de potasio (1,26 g), y N,N-dimetilformamida (7 mL) se le añadió 1-fluoro-4-nitrobenceno (426 mg), seguido de agitación a 60°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 9-(4-nitrofenil)-1,9-diazaespiro[5,5]undecano (0,69 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 44

30 A una mezcla de 9-(4-nitrofenil)-1,9-diazaespiro[5,5]undecano (680 mg), una solución acuosa de formaldehído al 37% (1 mL), y 1,2-dicloroetano (10 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,57 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo dos veces. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1-metil-9-(4-nitrofenil)-1,9-diazaespiro[5,5]undecano (0,68 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 45

35 En atmósfera de argón, a una mezcla de 5-bromo-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol (100 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (105 mg), y N,N-dimetilformamida (2 mL) se le añadieron un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (32 mg), y carbonato de cesio (256 mg), seguido de su reacción a 80°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 4-[3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-

1H-pirazol-5-il]-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (72 mg) en forma de una sustancia oleosa de color pardo.

Ejemplo de Preparación 46

5 A una mezcla de 4-[3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (1,06 g) y ácido clorhídrico-hidroxilamina (2,73 g) en etanol (10 mL) y agua (1 mL) se le añadió trietilamina (1,10 mL), seguido de agitación a 110°C durante 5 horas. Después de dejar enfriar, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂: eluyente; cloroformo:metanol = 100:0-98:2) para obtener 1-metil-5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazol-3-amina (574 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido.

10 Ejemplo de Preparación 47

15 A una mezcla de 1-metil-5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazol-3-amina (574 mg) y etanol (10 mL) se le añadió paladio al 10% soportado sobre carbono (50% de producto húmedo) (318 mg), seguido de agitación durante 5 horas en una atmósfera de gas hidrógeno (4 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂, eluyente; cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5), y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico: acetato de etilo (10:1) para obtener 1-metil-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina (367 mg) en forma de un sólido incoloro.

20

Ejemplo de Preparación 197

25 Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (200 mg), 1,3-fenilendiamina (288 mg), y N-metilpirrolidona (0,8 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de microondas a 200°C durante 30 minutos. La mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de acetato de etilo y a esto se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para extracción. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1), y se lavó con acetato de etilo para obtener 5-[(3-aminofenil)amino]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (120 mg).

30

Ejemplo de Preparación 198

35 Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-[(3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (200 mg), 1,3-propanodiamina (177 µL), y N-metilpirrolidona (0,8 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de reacción de microondas a 190°C durante 30 minutos. La mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1) para obtener 5-[(3-aminopropil)amino]-6-etil-3-[(3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (123 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40

Ejemplo de Preparación 200

45 Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-[(3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (200 mg), (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (360 µL), y N-metilpirrolidona (0,8 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de reacción de microondas a 190°C durante 30 minutos. La mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, se concentró el producto filtrado. Al residuo obtenido y 1,2-dicloroetano (2,6 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2,6 mL) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con cloroformo y se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5%. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1) para obtener 6-etil-3-[(3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)-5-[(3R)pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-carboxamida (109 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

50

55

60

Ejemplo de Preparación 203

Una mezcla de 5-cloro-3-[[4-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4,5] dec-8-il)-3-metilfenil]amino]pirazin-2-carboxamida (1,7 g), (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,57 mL) y N-metilpirrolidona (10,8 mL) se hizo reaccionar en un

dispositivo de reacción de microondas a 190°C durante 60 minutos. El reaccionante se dejó enfriar, y después se añadieron a esto agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 500:10:1) para obtener (3R)-3-[(5-carbamoil-6-[[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5] dec-8-il)-3-metilfenil]amino]pirazin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,71 g) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 204

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 5-cloro-3-etil-6-({4--3-metil [(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il 4]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (200 mg), (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (93 mg), y N-metilpirrolidona (2 mL) se le añadieron 3-tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (25 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (424 µL), seguido de agitación en un dispositivo de reacción de microondas a 100°C durante 1 hora. A esto se añadió agua, y el sólido se recogió mediante filtración. El sólido se purificó obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1) para obtener 5-(3-aminofenil)-6-etil-3-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (125 mg) en forma de un sólido de color naranja.

Ejemplo de Preparación 210

Una mezcla de 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (500 mg), 5-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-3-amina (470 mg), diisopropiletilamina (800 l), y dioxano (10 mL) se agitó en un dispositivo de reacción de microondas a 150°C durante 30 minutos. Después de dejar enfriar, se añadió a esto agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 5-cloro-6-etil-3-[[5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]amino]pirazin-2-carboxamida (210 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 221

Una mezcla de 1-fluoro-4-nitrobenceno (750 µL), 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina (2,1 g), carbonato de potasio (3,2 g), y N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Al reactivo se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 1-(4-nitrofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina (1,83 g).

Ejemplo de Preparación 223

A una mezcla de 1-(4-nitrofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina (1,5 g), etanol (13 mL) y tetrahidrofurano (13 mL) se le añadió paladio soportado sobre carbono al 10% (53% de producto húmedo) (150 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno (3 atm). El reaccionante se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]anilina (1,45 g).

Ejemplo de Preparación 226

A una mezcla de (3R)-3-[(5-carbamoil-6-[[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5] dec-8-il)-3-metilfenil]amino]pirazin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,16 g) y cloroformo (35 mL) se le añadió N-clorosuccinimida (294 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, y a continuación, se añadió N-clorosuccinimida (84 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Al reactivo se le añadió gel de sílice, y después el disolvente se evaporó a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo) para obtener (3R)-3-[(5-carbamoil-3-cloro-6-[[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-3-metilfenil]amino]pirazin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (851 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 229

Una mezcla de (3R)-3-[(5-carbamoil-3-cloro-6-[[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-3-metilfenil]amino]pirazin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg) y ácido clorhídrico 3 M (9,6 mL) se agitó a 80°C durante 3 horas. El reaccionante se dejó enfriar, y después se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa de carbonato de potasio al 10%, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y a continuación se secó a presión reducida para obtener 6-cloro-3-[[3-metil-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]amino]-5-[(3R)pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-carboxamida (495 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 231

A una mezcla de 6-cloro-3-[[3-metil-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]amino]-5-[(3R)pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-carboxamida (490 mg), tetrahidrofurano (9,8 mL) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (289 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El reaccionante se concentró y a continuación el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 100:1-30:1) para obtener (3R)-3-[[5-carbamoil-3-cloro-6-[[3-metil-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (578 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 232

A una mezcla de (3R)-3-[[5-carbamoil-3-cloro-6-[[3-metil-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (578 mg), 1-metilpiperazina (175 µL), y 1,2-dicloroetano (8,67 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (338 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Al reactivo se le añadió 1-metilpiperazina (82 µL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Al reactivo se le añadieron cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 1:0:0 a 300:10:1) para obtener (3R)-3-[[5-carbamoil-3-cloro-6-[[3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (560 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 238

Una mezcla de 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (630 mg), 2-metil-4-(morfolin-4-il)anilina (500 mg), diisopropiletilamina (900 µL), y N-metilpirrolidona (5 mL) se agitó a 110°C durante la noche. El reaccionante se dejó enfriar, y después se añadió a esto agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 8:2 → 5:5) para obtener 5-cloro-6-etil-3-[[2-metil-4-(morfolin-4 il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (660 mg) en forma de un sólido de color naranja.

Ejemplo de Preparación 256

Una mezcla de 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (600 mg), 3-fluoro-4-(morfolin-4-il)anilina (500 mg), diisopropiletilamina (880 µL), y N-metilpirrolidona (2,5 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de reacción de microondas a 180°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar, al reactivo se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se lavó con etanol para obtener 5-cloro-6-etil-3-[[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (640 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 291

Una mezcla de 5-[[3R)-1-bencilpirrolidin-3-il](metil)amino]-6-etil-3-[[3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (60 mg), y etanol (21 mL) se hizo reaccionar utilizando un dispositivo de reacción de hidrogenación continua (H-Cube (marca registrada), fabricado por ThalesNano) bajo las condiciones de CatCart (marca registrada) hidróxido de paladio soportado sobre carbono al 20% (fabricado por ThalesNano), una velocidad de flujo de 1 mL/min, una temperatura de 50°C, y una presión de 19,73 atm. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 6-etil-3-[[3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]-5-[[3R)pirrolidin-3-il]amino]pirazin-2-carboxamida (38 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 294

A una mezcla de (3R)-3-[[5-carbamoil-6-[[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5] dec-8-il)fenil]amino]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g), cloroformo (200 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (3,46 g) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1 hora. Al reactivo se le añadió gel de sílice, y el disolvente se evaporó a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 1:0:0 a 400:10:1) para obtener de (3R)-3-[[3-bromo-5-carbamoil-6-[[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5] dec-8-il)fenil]amino]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,17 g) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 306

A una mezcla de (3R)-3-[[3-bromo-5-carbamoil-6-[[4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg) se le añadió ácido clorhídrico 4 M (12,2 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Al reactivo se le añadió una solución acuosa de carbonato de

potasio al 10%, seguido de extracción con una mezcla disolvente de cloroformo:isopropanol (4:1). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y después el producto filtrado se concentró para obtener 6-bromo-3-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-[(3R)pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-carboxamida (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

5

Ejemplo de Preparación 309

Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (200 mg), dihidrocloruro de rac-(1R, 2R)-ciclopentano-1,2-diamina (230 mg), diisopropiletamina (480 µL), y N-metilpirrolidona (0,8 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de microondas a 150°C durante 2 horas. Se añadieron a esto agua y éter diisopropílico, y el sólido precipitado se filtró para obtener rac-5-((1R,2R)-2-aminociclopentil]amino)-6-etil-3-({3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (195 mg).

10

Ejemplo de Preparación 312

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de (3R)-3-({3-bromo-5-carbamoil-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-il]amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg), ácido piridin-4-ilborónico (196 mg), y N-metilpirrolidona (6 mL) se añadieron tetraquistrifenilfosfina paladio (0) (79 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (797 µL), seguido de agitación a 100°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar, se añadieron a esto acetato de etilo y agua, seguido de agitación, y después la materia insoluble se separó mediante filtración. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 150:10:1) para obtener (3R)-3-({5-carbamoil-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-3-(piridin-4-il)pirazin-2-il]amino)pirrolidin-1 carboxilato de terc-butilo (222 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

20

25

Ejemplo de Preparación 314

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 6-bromo-3-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-[(3R)pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-carboxamida (257 mg), ácido fenilborónico (196 mg), y N-metilpirrolidona (5,14 mL) se añadieron tetraquistrifenilfosfina paladio (0) (80 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (805 µL), seguido de agitación a 120°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar, se añadieron a esto cloroformo y agua, seguido de agitación, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se sometió a separación líquida, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 150:10:1) para obtener 3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-6-fenil-5-[(3R)pirrolidin-3-ilamino]pirazin-2-carboxamida (244 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

35

40

Ejemplo de Preparación 317

A una mezcla de (3R)-3-({3-bromo-5-carbamoil-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-il]amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) y piridina (3 mL) se le añadió cianuro cuproso (88 mg), seguido de la reacción a 140°C durante 3 horas. El reaccionante se dejó enfriar, y después se sometió a separación de líquidos mediante la adición de una mezcla disolvente de cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% (100:10:1) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. A la fase orgánica se le añadió gel de sílice, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1) para obtener (3R)-3-({5-carbamoil-3-ciano-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-il]amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo de preparación 317 a: 154 mg), que es un producto de baja polaridad, en forma de una sustancia amorfa de color amarillo y (3R)-3-({3,5-dicarbamoil-6-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-il]amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo de preparación 317 b: 130 mg), que es una sustancia de alta polaridad, en forma de una sustancia amorfa de color pardo.

50

55

Ejemplo de Preparación 318

Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (200 mg), 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 µL), diisopropiletamina (240 µL), y N-metilpirrolidona (0,8 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de reacción de microondas a 160°C durante 2 horas. La mezcla se sometió a separación de líquidos con acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter diisopropílico para obtener 4-({[5-carbamoil-3-etil-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-il]amino)metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (195 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

60

Ejemplo de Preparación 340

5 Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-((3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (350 mg), 3-(aminometil) azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (266 mg), carbonato de potasio (154 mg), y N-metil-pirrolidona (7 mL) se hizo reaccionar a 100°C durante 11,5 horas. A la mezcla se le añadió acetato de etilo y agua, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 3-((5-carbamoi-3-etil-6-((3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-il]amino)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (128 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 343

15 Una mezcla de 5-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (370 mg), benzofenonaimina (145 µL), un complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (22 mg), di-terc-butil (2',4',6'-trisisopropil-bifenil-2-il)fosfina (28 mg), fosfato de potasio (383 mg), y 1,2-dimetoxietano (3 mL) se agitó a 80°C durante 10 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Al reactivo se le añadió N-metil-pirrolidona (3 mL), y a esto se añadieron un complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (22 mg) y di-terc-butil (2',4',6'-trisisopropil-bifenil-2-il)fosfina (28 mg), seguido de agitación a 80°C durante 10 horas. Se añadió agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 5-[(5-[[difenilmetil]amino]piridin-3-il)oxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (133 mg) en forma de una sustancia amorfa de color pardo.

25

Ejemplo de Preparación 351

30 A una mezcla de 5-[(5-[[difenilmetil]amino]piridin-3-il)oxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (130 mg) y tetrahidrofurano (2,17 mL) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (0,26 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Al residuo obtenido mediante evaporación del disolvente se le añadió acetato de etilo, seguido de extracción con agua. La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo mediante la adición de una mezcla disolvente de cloroformo:metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂: eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 5-[(5-aminopiridin-3-il)oxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (52 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

35

Ejemplo de Preparación 352

40 A una mezcla de 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg) y N,N-dimetilformamida (12,5 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (260 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1 hora, y después se añadió 3,5-dicloro-6-etilpirazin-2-carboxamida (500 mg), seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo), y después se lavó con una mezcla disolvente de hexano:éter diisopropílico para obtener 3-[(5-carbamoi-6-cloro-3-etilpirazin-2-il)oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (318 mg) en forma de un sólido de color blanco.

45

Ejemplo de Preparación 358

50 Una mezcla de 1-fluoro-4-nitrobenceno (418µL), dihidrocloruro de [(2S)-1-metilpiperazin-2-il]metanol (0,8 g), carbonato de potasio (2,45 g), y dimetilsulfóxido (8 mL) se agitó a 120°C durante 3 horas. Al reactivo se añadieron agua y acetato de etilo, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂: eluyente; acetato de etilo) para obtener [(2S)-1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-2-il]metanol (590 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

55

Ejemplo de Preparación 364

60 A una mezcla de [(2S)-1-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-2-il]metanol (315 mg) y etanol (5,081 mL) se le añadió paladio soportado sobre carbono al 10% (53% de producto húmedo) (267 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm). El reaccionante se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener [(2S)-4-(4-aminofenil)-1-metil-piperazin-2-il]metanol (278 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 372

5 Una mezcla de 3,5-dicloro-2-yodopirazina (2 g), ácido ciclopropilborónico (750 mg), tetraquistrifenilfosfina paladio (0) (1,68 g), fosfato de potasio (3,09 g), tolueno (40 mL), y agua (4 mL) se agitó a 110°C durante la noche. Después de dejar enfriar, la materia insoluble se separó por decantación, seguido de separación de líquidos mediante la adición de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante
10 cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 98:2) para obtener 3,5-dicloro-2-ciclopropilpirazina (784 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de Preparación 380

15 Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (250 mg), 3-bromo-5-nitrofenol (170 mg), carbonato de potasio (138 mg), y N-metilpirrolidona (5 mL) se agitó a 100°C durante 4 horas. Al reactivo se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 5-(3-bromo-5-nitrofenoxi)-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (336
20 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 381

25 A una mezcla de 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-[[4-[(3S)-3-(hidroximetil)-4-metil-piperazin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (210 mg), diisopropiletilamina (301 µL), y diclorometano (6,3 mL) se le añadió cloruro de acrililo (107 µL) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 2 horas. Al reactivo se añadieron agua y cloroformo, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante
30 cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 95:5) para obtener acrilato de {(2S)-4-[4-{{6-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-carbamoi-5-etilpirazin-2-il]amino}fenil]-1-metilpiperazin-2-il}-metilo (228 mg) en forma de una sustancia amorfa.

Ejemplo de Preparación 383

35 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de tetrahidrofurano (6 mL) y diisopropilamina (258 µL) se le añadió gota a gota n-butil-litio (solución 1,62 M en n-hexano, 1,04 mL) enfriando con hielo. Después de enfriar a -100°C, se añadió gota a gota una mezcla de 3,5-dicloro-2-ciclopropilpirazina (290 mg) y tetrahidrofurano (2 mL), seguido de agitación durante 10 minutos. El reactivo obtenido se añadió a hielo seco (10 g) y tetrahidrofurano (5 mL), seguido de agitación durante 30 minutos en un baño de agua. Al reactivo se le añadió ácido clorhídrico 1 M y
40 una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener ácido 3,5-dicloro-6-ciclopropilpirazin-2-carboxílico (350 mg) en forma de una sustancia oleosa.

Ejemplo de Preparación 384

45 Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-[[4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (300 mg), [(2R)-1-bencilpirrolidin-2-il]metanol (251 mg), 18-corona-6 (346 mg), t-butóxido de potasio (147 mg), y dioxano (3 mL) se agitó a 100°C durante 5 horas. A la mezcla se le añadieron agua y acetato de etilo, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH2: eluyente; acetato de etilo:cloroformo = 1:1) para obtener 5-[[[(2R)-1-bencilpirrolidin-2-il]metoxi]-6-etil-3-[[4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (201 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 386

55 Una mezcla de ácido 3,5-dicloro-6-ciclopropilpirazin-2-carboxílico (350 mg) y cloruro de tionilo (5 mL) se agitó a 90°C durante 30 minutos. Después de dejar enfriar, el disolvente se evaporó a presión reducida y después se destiló azeotrópicamente con tolueno, y al residuo se le añadió tolueno (5 mL). Después de enfriar a -40°C, se añadió una
60 mezcla de amoníaco acuoso al 28% (5 mL) y tolueno (10 mL) gota a gota, seguido de agitación durante 15 minutos. El reaccionante se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 3,5-dicloro-6-ciclopropilpirazin-2-carboxamida (220 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido.

Ejemplo de Preparación 387

5 A una mezcla de 5-{{(2R)-1-bencilpirrolidin-2-il]metoxi}-6-etil-3-{{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino}pirazin-2-carboxamida (182 mg), y ácido acético (3 mL) se le añadió paladio soportado sobre carbono al 10% (53% de producto húmedo) (63 mg), seguido de agitación durante 6 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno (4 atm). El reaccionante se filtró a través de celite, después la mezcla se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con una mezcla disolvente de cloroformo:metanol = 8:2. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂: eluyente; cloroformo:metanol = 98:2) para obtener 6-etil-3-{{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino}-5-{{(2R)pirrolidin-2-il metoxi]pirazin-2-carboxamida (138 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

15 Ejemplo de Preparación 389

20 A una mezcla de 4-{4-[[3-carbamoil-6-cloro-5-etilpirazin-2-il]amino]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,69 g), se le añadieron acetato de etilo (10 mL) y etanol (10 mL) una solución de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 4 M (20 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 5-cloro-6-etil-3-[[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino}pirazin-2-carboxamida (1,32 g) en forma de un sólido de color amarillo.

25 Ejemplo de Preparación 391

30 Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 5-(3-bromo-5-nitrofenoxi)-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il]fenil]amino}pirazin-2-carboxamida (312 mg), polvo de zinc (19 mg), bifenil-2-il (di-terc-butil)fosfina (40 mg), cianuro zinc (II) (66 mg), y N,N-dimetilacetamida (6,13 mL) se le añadió trifluoroacetato de paladio (II) (20 mg), seguido de calentamiento a 100°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar, al reactivo se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 5-(3-ciano-5-nitrofenoxi)-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il]fenil]amino}pirazin-2-carboxamida (250 mg) en forma de un sólido de color rojo.

Ejemplo de Preparación 392

40 A una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-[[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino}pirazin-2-carboxamida (350 mg) y diisopropiletilamina (685 µl) en N,N-dimetilformamida (3,5 mL) se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (433 µL), seguido de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1-90:10) para obtener 5-cloro-6-etil-3-[[1-[1-(2,2,2-trifluoroetilo)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il]amino}pirazin-2-carboxamida (424 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 395

50 A una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-[[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino}pirazin-2-carboxamida (350 mg), diisopropiletilamina (685 µL), y N,N-dimetilformamida (3,5 mL) se le añadió éter 2-bromoetilmetílico (282 µL), seguido de la reacción a 60°C durante 2 horas. La mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 99:1-90:10) para obtener 5-cloro-6-etil-3-[[1-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il]amino}pirazin-2-carboxamida (225 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

60 Ejemplo de Preparación 403

A una mezcla de (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (151 mg) y dioxano (4 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (91 mg) y 5-cloro-6-ciclopropil-3-{{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino}pirazin-2-carboxamida (190 mg), seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Después de dejar enfriar, se añadió a esto

agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener (3R)-3-[[5-carbamoyl-3-ciclopropil-6-({ 4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil)amino]pirazin-2-il]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (189 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 405

A una mezcla de 5-[2-(dibencilamino)etoxi]-6-etil-3-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil)amino]pirazin-2-carboxamida (172 mg) y ácido acético (2,84 mL) se le añadió paladio soportado sobre carbono al 10% (53% de producto húmedo) (55 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno (4 atm). La mezcla se filtró a través de celite, y a continuación se añadió hidróxido de paladio soportado sobre carbono al 20% (36 mg), seguido por agitación durante la noche bajo una atmósfera de gas hidrógeno (4 atm). La mezcla se filtró a través de celite y después el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH2: eluyente; cloroformo:metanol = 99:1) para obtener 5-(2-aminoetoxi)-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)]piperidin-1-il]fenil)amino]pirazin-2-carboxamida (123 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 406

A una mezcla de (3R)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (206 mg), metanol (3,09 mL) y una solución acuosa de formaldehído al 36% (187 mg) se le añadió paladio soportado sobre carbono al 10% (50% de producto húmedo) (76 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm). El reaccionante se filtró a través de celite y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (3R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (231 mg) en forma de una sustancia oleosa.

Ejemplo de Preparación 407

A una mezcla de (3R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg) y acetato de etilo (2,33 mL) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 4 M (2,19 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El reaccionante se concentró a presión reducida para obtener dihidrocloruro de (2R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (218 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Preparación 410

A una mezcla de 1-metil-4-[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]piperazina (4,84 g) y 1,2-dicloroetano (50 mL) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (2,2 mL), seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se añadió a esto metanol (85 mL), seguido de calentamiento y reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener 1-[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]piperazina (3,74 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 415

Una mezcla de 1-[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]piperazina (1 g), oxetan-3-ona (300 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (1,02 g), diclorometano (20 mL), ácido acético (1 mL) y cloroformo (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Al reaccionante se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y cloroformo, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 1-[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]-4-(oxetan-3 il)piperazina (670 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 422

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de N-alilmorfolina (274 µL) y tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (solución 0,5 M en tetrahidrofurano 4,01 mL) enfriando con hielo, seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar, al reaccionante se le añadieron una mezcla de 5-(3-aminofenoxi)-3-[[3-bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il]fenil)amino]pirazin-2-carboxamida (1 g), N,N-dimetilformamida (10 mL), y carbonato de potasio (1,39 g), agua (1 mL), y un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II)-diclorometano (164 mg), seguido de agitación a 60°C durante 40 horas. El reaccionante se dejó enfriar, y a continuación se añadió al mismo cloroformo. A continuación, la materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniaco

acuoso al 28% = 1000:10:1 a 150:10:1) para obtener 5-(3-aminofenoxi)-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (67 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 427

5 Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (200 mg), 2-amino-4-piridinol (118 mg), carbonato de cesio (348 mg), y N-metilpirrolidona (2 mL) se agitó a 120°C durante 3 horas. El reactivo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 95:5-80:20, tipo NH₂: eluyente; cloroformo:metanol = 99:1-98:2) y después se lavó con acetato de etilo para obtener 5-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-6-etil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (104 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 428

15 Una mezcla de 3,5-dicloro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-carboxamida (2,0 g), 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol (1,12 g), diisopropiletilamina (2,79 mL) y dioxano (20 mL) se calentó y se sometió a reflujo durante 2 horas. El reactivo se enfrió, y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con una mezcla de cloroformo:metanol (10:1). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 99:1-90:10) para obtener 5-cloro-3-([1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-carboxamida (1,69 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 432

25 Una mezcla de 5-([(1R,2S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) ciclopentil]oxi)-6-etil-3-([4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (322 mg), monohidrato de hidrazina (99 mg), tetrahidrofurano (6,44 mL) y etanol (6,44 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂: eluyente; cloroformo:metanol = 99:1 a 97:3) para obtener 5-([(1R,2S)-2-aminociclopentil]oxi)-6-etil-3-([4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (117 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 435

35 Una mezcla de 5-cloro-3-([1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-carboxamida (700 mg), se hizo reaccionar (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 mL), diisopropiletilamina (1,06 mL) y N-metilpirrolidona (2,5 mL) en un dispositivo de reacción de microondas a 180°C durante 1 hora. Al reactivo se le añadió una mezcla disolvente de salmuera saturada:agua (1:1), seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 99:1 a 90:10, tipo NH₂: eluyente; cloroformo:metanol = 99:1-95:5) para obtener (3R)-3-[[5-carbamoil-6-([1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino)-3-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (928 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 438

45 Una mezcla de 5-cloro-3-([1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-carboxamida (790 mg), 5-amino-2-fluorofenol (442 mg), carbonato de potasio (641 mg), y N-metil-pirrolidona (8 mL) se hizo reaccionar a 100°C durante 2 horas. Al reactivo se le añadió una mezcla disolvente de salmuera saturada:agua (1:1), seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 99:1-80:20) para obtener 5-(5-amino-2-fluorofenoxi)-3-([1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-carboxamida (523 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido.

Ejemplo de Preparación 441

55 Una mezcla de 5-(5-amino-2-fluorofenoxi)-3-([(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il-1-]amino)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)pirazin-2-carboxamida (515 mg), diisopropiletilamina (409 µL), y N-metil-pirrolidona (3 mL) se hizo reaccionar en un dispositivo de reacción de microondas a 200°C durante 4 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 98:2-90:10) para obtener 5-(5-amino-2-fluorofenoxi)-3-([1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino)-6-(prop-1-en-2-il)pirazin-2-carboxamida (408 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Preparación 442

A una mezcla de [(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamato de terc-butilo (500 mg) y etanol (10 mL) se le añadió 1H-

benzotriazol-1-il metanol (350 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió borohidruro de sodio (180 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Al reactivo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 190:9:1) para obtener de [(1S, 2R)-2-(metilamino)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (174 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 451

A una mezcla de 5-[[[(1R, 2S)-2-aminociclohexil]amino]-6-etil-3-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (62 mg), etanol (5 mL), y tetrahidrofurano (3 mL) se le añadieron 1H-benzotriazol-1-il metanol (18 mg) y acetato de sodio (15 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Al reactivo se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 500:10:1 a 200:10:1) para obtener 6-etil-5-[(1R,2S)-2-(metilamino)ciclohexil]amino-3-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (43 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Preparación 452

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de (1R,2S)-2-(bencilamino) ciclopentanol (1,36 g), 1,2-dicloroetano (34 mL) y una solución acuosa de formaldehído al 37% (1,73 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,52 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al reactivo se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y, a continuación, se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se alcalinizó con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, y después se añadió a la misma cloroformo, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró y después el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener (1R,2S)-2-[bencil(metil)amino]ciclopentanol (1,38 g).

Ejemplo de Preparación 456

A una mezcla de (3R)-3-[[3-bromo-5-carbamoil-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg), éster 2-ciano-3-metoxifenilborato de neopentilglicol (164 mg), y tetraquistrifenilfosfina paladio (0) (39 mg), dioxano (8,8 mL) se le añadió una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (836 µL), seguido de agitación a 100°C durante 3 horas bajo una atmósfera de argón. Después de dejar a enfriar, la mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1) para obtener (3R)-3-[[5-carbamoil 3-(2-ciano-3-metoxifenil)-6-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (208 mg).

Ejemplo de Preparación 460

Una mezcla de 5-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)bencil]oxi]-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (540 mg), tetrahidrofurano (10,8 mL), etanol (10,8 mL) y monohidrato de hidrazina (160 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. El reaccionante se sometió a separación de líquidos mediante la adición de agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH₂: eluyente; acetato de etilo, y después cloroformo:metanol = 97:3) para obtener 5-[[2-(aminobencil)oxi]-6-etil-3-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (315 mg) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo de Preparación 471

A una mezcla de 5-cloro-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-({4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (11,2 g) y ácido trifluoroacético (110 mL) se le añadió trietilsilano (18,2 mL) enfriando con hielo, y seguido de agitación enfriando con hielo durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 14 horas. El reaccionante se concentró, después se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 500:10:1) para obtener un sólido de color naranja. El sólido

obtenido se calentó y se lavó con acetato de etilo para obtener 5-cloro-6-isopropil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (9,2 g) en forma de un sólido de color naranja.

5 Los compuestos que se muestran en las Tablas 4 a 95 a continuación se prepararon de una manera similar a los métodos de preparación de los Ejemplos de Preparación que se muestran más arriba. Adicionalmente, los métodos de preparación, las estructuras y los datos fisicoquímicos de los compuestos respectivos de los Ejemplos de Preparación se muestran en las Tablas 4 a 95.

Ejemplo 1

10 A una mezcla de 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (2 g), diisopropiletilamina (1,53 mL), y cloroformo (100 mL) se le añadió cloruro de acrilóilo (508 µL) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió cloruro de acrilóilo (363 µL), seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla se sometió a separación de líquidos mediante la adición de cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1). Se añadió a esto acetato de etilo, el sólido se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 5-[3-(acrilóilamino)fenoxi]-6-etil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (1,6 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo Comparativo 2

25 A una mezcla de ácido 4-bromocrotónico (632 mg) y acetonitrilo (11 mL) se añadieron dicloruro de oxalilo (308 µL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A una mezcla de 5-(3-aminofenoxi)-6-isopropil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (1,1 g) y N-metilpirrolidona (22 mL) se le añadió una solución del cloruro de ácido preparado anteriormente enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida. El sólido se purificó obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 1:0-9:1) para obtener 5-(3-((2E)-4-clorobuta-2-enoil)amino)fenoxi)-6-isopropil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (125 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo comparativo 3

35 A una mezcla de hidrocloreuro de ácido trans-4-dimetilaminocrotónico (113 mg) y acetonitrilo (1,9 mL) se le añadieron dicloruro de oxalilo (55 µL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente por 2 horas. A una mezcla de 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (190 mg) y N-metilpirrolidona (3,8 mL) se le añadió una solución del cloruro de ácido preparado anteriormente enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y después se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0-100:10:1). Se añadió a esto acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 5-(3-((2E)-4-(dimetilamino)buta-2-enoil)amino)fenoxi)-6-etil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (107 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo Comparativo 4

50 A una mezcla de 5-(3-((2E)-4-clorobuta-2-enoil)amino)fenoxi)-6-isopropil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (80 mg) y diisopropiletilamina N, se le añadieron N-dimetilformamida (800 µL) (25 µL) y morfolina (11 µL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a esto agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1). A esto se le añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 6-isopropil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)-5-(3-((2E)-4-(morfolin-4-il)but-2-enoil)amino)fenoxi)pirazin-2-carboxamida (27 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo comparativo 5

A una mezcla de 5-[3-(acrilóilamino)fenoxi]-6-etil-3-([3-metil-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (200 mg), morfolina (35 µL), y 1,2-dicloroetano (1,94 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron una solución

acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y agua, seguido de extracción con cloroformo dos veces. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 100:0 a 99:1 a 97:3) para obtener 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-({3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida (55 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo 6

A una mezcla de 6-etil-3-([2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)-5-(3-nitrofenoxi)pirazin-2-carboxamida (250 mg), etanol (25 mL), y agua (5 mL) se le añadieron cloruro de amonio (1,05 g) y polvo de hierro (550 mg), seguido de agitación a 60°C durante 6 horas. Se añadieron a esto cloruro de amonio (527 mg) y polvo de hierro (275 mg), seguido de agitación a 60°C durante 2 horas. Después de la filtración a través de Celite, el disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se sometió a separación de líquidos mediante cloroformo adicional y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1). A esto se añadió éter diisopropílico, y el sólido se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y cloroformo (9,25 mL) se le añadió diisopropiletilamina (133 µL), y a esto se añadió cloruro de acrililo (44 µL) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió cloruro de acrililo (32 µL), seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió a esto una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se sometió a separación de líquidos mediante cloroformo adicional y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1), y al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-([2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (126 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo Comparativo 7

A una mezcla de 5-(3-aminofenoxi)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (27 mg), diisopropiletilamina (29 µL), y cloroformo (5 mL) se le añadió cloruro de acrililo (7 µL) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió cloruro de acrililo adicional (7 µL), seguido de agitación enfriando con hielo durante 30 minutos. Se añadieron diisopropiletilamina (29 µL) y cloruro de acrililo (7 µL), seguido de agitación durante 30 minutos enfriando con hielo. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos enfriando con hielo. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (2 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a separación de líquidos y a la fase orgánica se le añadió gel de sílice. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 1:0:0 a 200:10:1), se lavó con acetato de etilo, y el sólido se recogió mediante filtración y después se secó a presión reducida para obtener 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (18 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 8

A una mezcla de (2R, 6S)-4-[4-({6-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-carbamoil-5-etilpirazin-2-il}amino)fenil]-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg) y tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno - dioxano 4 M (3 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y a continuación se secó a temperatura ambiente para obtener trihidrocloruro de 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-({4-[(3R, 5S)-3, 5-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-6-etilpirazin-2-carboxamida (157 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 75

A una mezcla de 6-etil-3-([4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirazin-2-carboxamida (40 mg), diisopropiletilamina (75 µL), y cloroformo (4 mL) se le añadió cloruro de acrililo (25 µL) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1). A una solución en acetato de etilo de la sustancia oleosa obtenida se añadió una solución de cloruro de hidrógeno - acetato

de etilo 4 M, seguido de agitación durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para obtener monohidrocloruro de 5-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (21 mg) en forma de un sólido de color naranja.

5 Ejemplo Comparativo 122

A una mezcla de 3-[[5-carbamoil-3-etil-6-((4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-il]amino]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg), y diclorometano (1 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a 0°C, seguido de agitación durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y se sometió a separación de líquidos mediante la adición de cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y cloroformo (4 mL) se le añadieron diisopropiletilamina (140 µL) y cloruro de acrilóilo (40 µL) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. El reactivo se sometió a separación de líquidos mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 1:0:0 a 100:10:1) para obtener 5-[(1-acriloilazetidín-3-il)amino]-6-etil-3-[[4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (18 mg).

20 Ejemplo Comparativo 192

A una mezcla de acrilato de {(2S)-4-[4-((3-[acriloilamino]fenoxi)-3-carbamoil-5-etilpirazin-2-il)amino)fenil]-1-metil-piperazin-2-il]metilo (197 mg) y tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (807 µL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. El reactivo se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (807 µL), y después se añadió a esto agua. La mezcla se extrajo tres veces con una mezcla disolvente de metanol:cloroformo (1:9). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tipo NH2: eluyente; cloroformo:metanol = 97:3-95:5) para obtener 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-((4-[(3S)-3-(hidroximetil)-4-metil-piperazin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (41 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo Comparativo 205

A una mezcla de 5-(3-aminofenoxi)-6-etil-3-((4-[(3R)-3-(hidroximetil)-4-metil-piperazin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (227 mg), diclorometano (6,8 mL), y diisopropiletilamina (326 µL) se le añadió cloruro de acrilóilo (116 µL) a 0°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla se añadieron agua y cloroformo, seguido de separación de líquidos. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (4,5 mL) y una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1,1 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con una mezcla disolvente de cloroformo:metanol (9:1) tres veces. La fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 9:1). A esto se añadió una mezcla disolvente de hexano:acetato de etilo (19:1), y el sólido se recogió mediante filtración, después se lavó y se secó a presión reducida para obtener 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-((4-[(3R)-3-(hidroximetil)-4-metil-piperazin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (27 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

50 Ejemplo Comparativo 214

A una mezcla de 3-[[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-isopropil-5-[(3R)pirrolidin-3-iloxi]pirazin-2-carboxamida (476 mg), cloroformo (5 mL), y diisopropiletilamina (867 µL) se le añadió cloruro de acrilóilo (226 µL) a 0°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. El disolvente del reactivo se evaporó, y a continuación, al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (5 mL) y una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (5 mL), seguido de agitación a 50°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar, la mezcla se extrajo mediante la adición de cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 980:18:2 a 90:9:1), y después se lavó con éter diisopropílico para obtener 5-[[[(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-3-[[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino]-6-isopropilpirazin-2-carboxamida (343 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo Comparativo 231

Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-((4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (21 mg), (2-aminoetil)metilcarbamato de terc-butilo (31 mg), diisopropiletilamina (16µL), y N-metilpirrolidona (0,3 mL) se agitó a 140°C durante 2 horas y media. A la mezcla de reacción se le añadió PS-benzaldehído (Biotage, 150 mg) a temperatura ambiente, se añadió N,N-dimetilformamida (1 mL), seguido de agitación durante 2 horas, y la materia insoluble se filtró. El producto filtrado se evaporó a presión reducida y al residuo obtenido se le añadieron metanol (0,5 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (0,45 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (0,9 mL) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente. A esto se añadieron cloruro de acrilóilo (8µL) y tetrahidrofurano (0,1 mL) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. El disolvente de la fase orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (metanol/solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener 5-((2-[acrilóilo(metil)amino] etil)amino)-6-etil-3-((4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (1 mg).

15 Ejemplo 253

Una mezcla de 5-cloro-6-etil-3-((4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (21 mg), 2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (41 mg), diisopropiletilamina (16µL), y N-metilpirrolidona (0,3 mL) se agitó a 140°C durante 2 horas y media. A la mezcla de reacción se le añadió PS-isocianato (Biotage, 100 mg) a temperatura ambiente, se añadió N,N-dimetilformamida (1 mL), seguido de agitación durante 2 horas, y la materia insoluble se filtró. El producto filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se añadieron metanol (0,5 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 M (0,45 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (0,9 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 mL). Se añadieron a esto cloruro de acrilóilo (8 µL) y tetrahidrofurano (0,1 mL) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. El disolvente de la fase orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (metanol/solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener 5-(7-acrilóilo-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)-6-etil-3-((4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)pirazin-2-carboxamida (2 mg).

30 Ejemplo 254

Una mezcla de 5-[3-(acrilóilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (100 mg) y acetonitrilo (3 mL) se calentó a 50°C, y se añadió una solución acuosa 2 M de ácido metanosulfónico (100 µL), seguido de agitación a 50°C durante 30 minutos. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó a 50°C durante 6 horas a presión reducida para obtener monometanosulfonato de 5-[3-(acrilóilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (104 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

ESI +: 502

RMN ¹H¹ (DMSO-d₆): 1,32 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,31(3H, s), 2,76-2,90 (7H, m), 3,04-3,70 (6H, m), 5,78 (1H, dd, J = 2,0,10,0 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 2,0,17,0 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 10,0,17,0 Hz), 6,65 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96-7,01(1H, m), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,67-7,72 (2H, m), 7,95-7,99 (1H, m), 9,50 (1H, s ancho), 10,34 (1H, s), 11,00 (1H, s)

45 En la Figura 1 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 254.

Ejemplo Comparativo 255

El monometanosulfonato de 5-(3-(((2E)-4-(dimetilamino)-2-butenolil)amino)fenoxi)-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (48 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-(3-(((2E)-4-(dimetilamino)-2-butenolil)amino)fenoxi)-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (80 mg).

ESI +: 559

RMN ¹H¹ (DMSO-d₆): 1,32 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,32 (3H, s), 2,48-4,40 (22H, m), 6,37 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,61(2H, d, J = 9,1 Hz), 6,69-6,78 (1H, m), 6,96-7,02 (1H, m), 7,10 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,43-7,50 (1H, m), 7,59-7,72 (3H, m), 7,93-7,99 (1H, m), 10,38 (1H, s ancho), 10,96 (1H, s)

En la Figura 2 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo Comparativo 255.

60 Ejemplo 256

El monometanosulfonato de 5-[3-(acrilóilamino)-2-metilfenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (34 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-[3-(acrilóilamino)-2-metilfenoxi]-6-etil-3-[[4-(1-il-4-metilpiperazin)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (40 mg).

ESI +: 516

RMN H1 (DMSO-d6): 1,34 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,02 (3H, s), 2,31(3H, s), 2,80-2,93 (7H, m), 3,02-3,90 (6H, m), 5,74-5,83 (1H, m), 6,29 (1H, dd, J = 2.1,17.0 Hz), 6,61(1H, dd, J = 10.0,17.0 Hz), 6,68 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,98-7,07 (3H, m), 7,32 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,62-7,71(2H, m), 7,93-7,99 (1H, m), 9,49 (1H, s ancho), 9,62 (1H, s), 10,99 (1H, s)

5 En la Figura 3 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 256.

Ejemplo 257

10 El monometanosulfonato de 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (80 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (100 mg).

ESI +: 516

15 RMN H1 (DMSO-d6): 1,33 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,31(3H, s), 2,76-2,91(5H, m), 3,04-3,70 (7H, m), 5,78 (1H, dd, J = 2.0,10.0 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 2.0,17.0 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 10.0,17.0 Hz), 6,64 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,96-7,01(1H, m), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,55 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,67-7,75 (2H, m), 7,91-7,96 (1H, m), 9,50 (1H, s ancho), 10,33 (1H, s), 10,98 (1H, s)

20 En la Figura 4 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 257.

Ejemplo 258

25 El monometanosulfonato de 5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-etil-3-((3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (20 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-etil-3-((3-metil-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino)pirazin-2-carboxamida (21 mg).

ESI +: 575

30 RMN H1 (DMSO-d6): 1,25 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,48-3,60 (35H, m), 4,14 a 4,24 (1H, m), 4,52-4,62 (1H, m), 5,68 (1H, dd, J = 2.5,10.5 Hz), 6,12 (1H, dd, J = 2.5,16.7 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 10.5,16.7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,27-7,35 (1H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 7,78-7,88 (1H, m), 8,8 hasta 8,18 (1H, m), 9,00-9,40 (1H, m), 10,86 (1H, s)

En la Figura 5 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 258.

35 Ejemplo 259

El monometanosulfonato de 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (102 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de una manera similar con el Ejemplo 254 utilizando 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (100 mg).

40 ESI +: 474

RMN H1 (DMSO-d6): 2,32 (3H, s), 2,60-3,90 (11H, m), 5,78 (1H, dd, J = 2.0,10.0 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 2.0,17.0 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 10.0,17.0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,98-7,03 (1H, m), 7,21(2H, d, J = 9,1 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,64-7,75 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,12 a 8,15 (1H, m), 9,52 (1H, s ancho), 10,35 (1H, s), 11,23 (1H, s)

45 En la Figura 6 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 259.

Ejemplo 260

50 El monometanosulfonato de 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (42 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida (40 mg).

ESI +: 516

55 RMN H1 (DMSO-d6): 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,31(3H, s), 2,78-3,68 (12H, m), 5,78 (1H, dd, J = 2.0,10.0 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 2.0,17.0 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 10.0,17.0 Hz), 6,65 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96-7,01(1H, m), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,54-7,58 (1H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 9,25 (1H, s ancho), 10,33 (1H, s), 11,00 (1H, s)

60 En la Figura 7 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 260.

Ejemplo 261

El monometanosulfonato de 5-[(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-6-etil-3-((4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-

il]fenil]amino}pirazin-2-carboxamida (97 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-[[3-(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-6-etil-3-[[4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino}pirazin-2-carboxamida (100 mg).

ESI +: 563

5 RMN H1 (DMSO-d6): 1,16 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,40-3,98 (31H, m), 5,46-5,57 (1H, m), 5,63-5,73 (1H, m), 6,11- 6,19 (1H, m), 6,49-6,69 (1H, m), 6,89-7,01(2H, m), 7,39-7,50 (2H, m), 7,53-7,61(1H, m), 7,80-7,89 (1H, m), 9,00-9,38 (1H, m), 10,90-11,07 (1H, m)

En la Figura 8 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 261.

10

Ejemplo 262

El monometanosulfonato de 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino}pirazin-2-carboxamida (15 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino}pirazin-2-carboxamida (17 mg).

15

ESI +: 505

20 RMN H1 (DMSO-d6): 1,33 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,86-2,14 (4H, m), 2,31(3H, s), 2,85 (3H, s), 3,06-3,60 (5H, m), 3,84-3,96 (1H, m), 5,79 (1H, dd, J = 2,0,10,0 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 2,0,17,0 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 10,0, 17,0 Hz), 6,97-7,07 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,46-7,59 (2H, m), 7,66-7,73 (1H, m), 7,78-7,92 (2H, m), 9,31(1H, s ancho), 10,38 (1H, s), 10,67 (1H, s)

20

En la Figura 9 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 262.

Ejemplo 263

25

El monometanosulfonato de 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-((4-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil]amino)-6-etilpirazin-2-carboxamida (72 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-((4-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil]amino)-6-etilpirazin-2-carboxamida (80 mg).

30

ESI +: 516

35 RMN H1 (DMSO-d6): 1,26-1,38 (6H, m), 2,31(3H, s), 2,50-3,80 (12H, m), 5,78 (1H, dd, J = 2,0,10,0 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 2,0,17,0 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 10,0,17,0 Hz), 6,65 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96-7,01(1H, m), 7,13 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,53-7,57 (1H, m), 7,66-7,74 (2H, m), 7,94-8,01(1H, m), 9,20- 9,82 (1H, m), 10,34 (1H, s), 10,98 (1H, s)

35

En la Figura 10 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 263.

Ejemplo 264

40 El monometanosulfonato de 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-((4-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil]amino)-6-etilpirazin-2-carboxamida (58 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-((4-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil]amino)-6-etilpirazin-2-carboxamida (80 mg).

45

ESI +: 516

45 RMN H1 (DMSO-d6): 1,28-1,36 (6H, m), 2,31(3H, s), 2,50-3,80 (12H, m), 5,78 (1H, dd, J = 2,0,10,0 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 2,0,17,0 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 10,0,17,0 Hz), 6,65 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94-7,02 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,53-7,57 (1H, m), 7,67-7,74 (2H, m), 7,94-7,99 (1H, m), 9,20- 9,82 (1H, m), 10,34 (1H, s), 10,99 (1H, s)

50

En la Figura 11 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 264.

Ejemplo 265

55 El monometanosulfonato de 5-[5-(acriloilamino)-2-fluorofenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il]fenil]amino}pirazin-2-carboxamida (48 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo de una manera similar a la del Ejemplo 254 utilizando 5-[5-(acriloilamino)-2-fluorofenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metil-piperazin-1-il]fenil]amino}pirazin-2-carboxamida (50 mg).

60

ESI +: 520

60 RMN H1 (DMSO-d6): 1,32 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,32 (3H, s), 2,80-2,97 (7H, m), 3,03-3,80 (6H, m), 5,79 (1H, dd, J = 2,0,10,0 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 2,0,17,0 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 10,0,17,0 Hz), 6,66 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,41-7,49 (1H, m), 7,67-7,77 (3H, m), 7,97-8,04 (1H, m), 9,51(1H, s ancho), 10,37 (1H, s), 11,01(1H, s)

En la Figura 12 se muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 265.

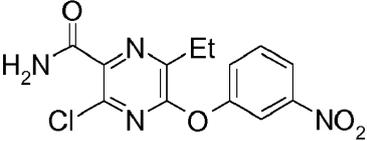
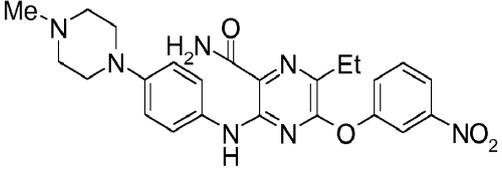
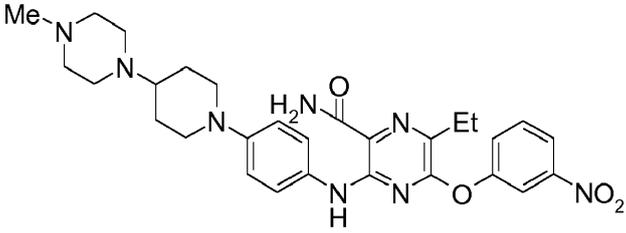
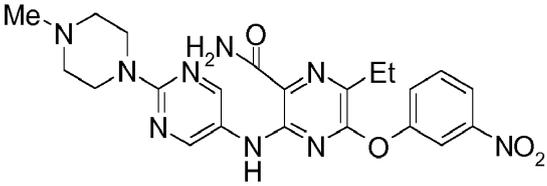
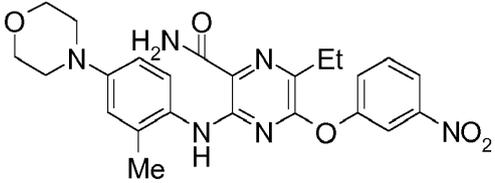
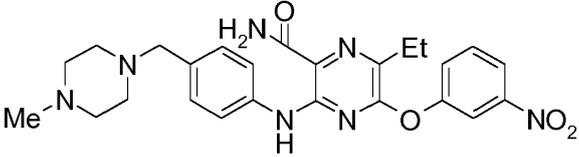
Los ejemplos y ejemplos comparativos mostrados en las Tablas 96 a 150 a continuación se prepararon de una

5 manera similar a los métodos de preparación de los Ejemplos que se muestran más arriba. Adicionalmente, para los compuestos respectivos de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, excepto para el Ejemplo 254, el Ejemplo Comparativo 255, y los Ejemplos 256 a 265, las estructuras se muestran en las Tablas 96 a 150, y los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos se muestran en las Tablas 151-160. Cuando C se proporciona junto al número en la columna "Ej" en las Tablas 96 a 160, la estructura se refiere a un Ejemplo Comparativo.

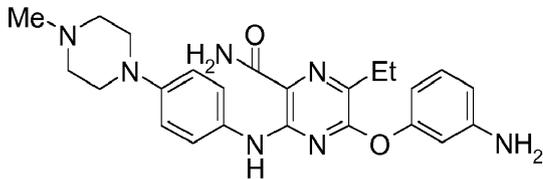
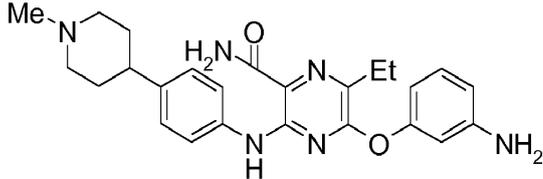
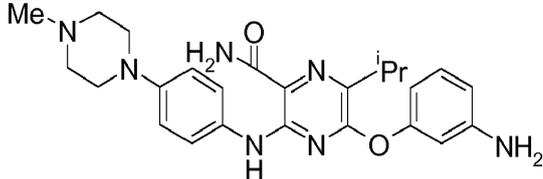
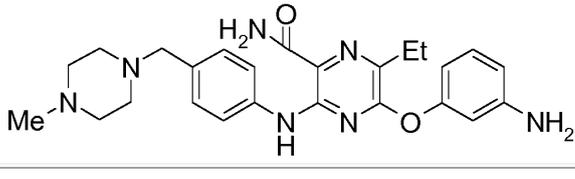
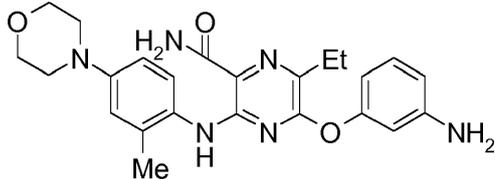
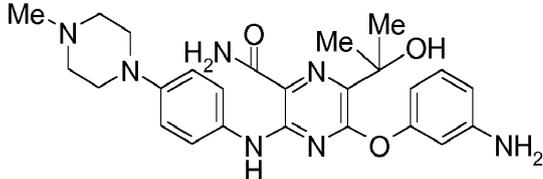
10 Adicionalmente, las estructuras de otros Ejemplos y Ejemplos Comparativos de la fórmula (I) se muestran en la Tabla 161. Estos se pueden preparar fácilmente mediante el uso de los métodos de preparación mencionados anteriormente o los métodos descritos en relación con los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos anteriores, y los métodos evidentes para un experto en la técnica o métodos modificados de los mismos. Cuando C se proporciona junto al número en la columna "Núm." en la Tabla 161, la estructura se refiere a un ejemplo comparativo.

ES 2 613 399 T3

[Tabla 4]

EjP	pSyn	Estr	Datos
1	1		ESI +: 323 325
2	2		ESI +: 478
3	3		ESI +: 561
4	4		ESI +: 480
5	5		ESI +: 479
6	6		ESI +: 492

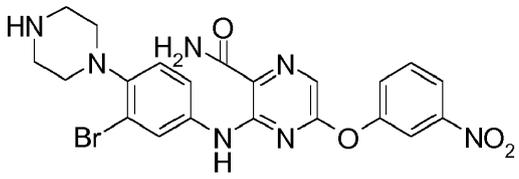
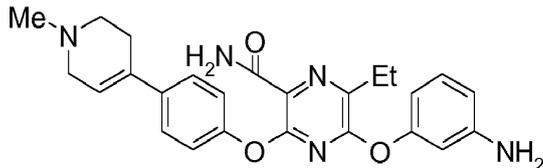
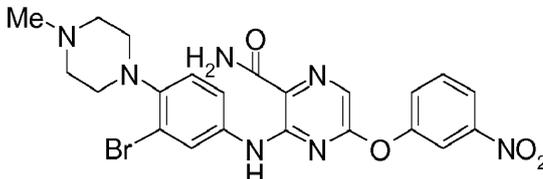
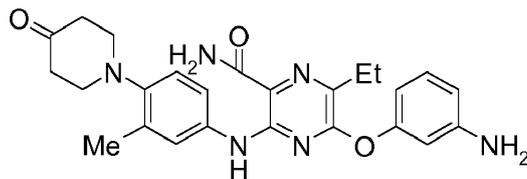
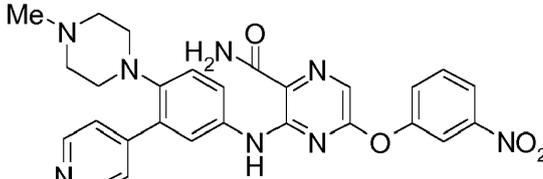
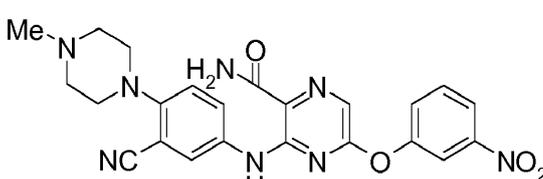
[Tabla 5]

EjP	pSyn	Estr	Datos
7	7		ESI +: 448
8	8		ESI +: 447
9	9		APCI/ESI +: 462
10	10		ESI +: 462
11	11		ESI +: 449
12	12		ESI +: 478

[Tabla 6]

EjP	pSyn	Estr	Datos
13	13		ESI +: 466
14	14		APCI/ESI +: 490
15	15		ESI +: 479
16	16		ESI +: 508
17	17		ESI +: 614 616
18	18		ESI +: 570 572

[Tabla 7]

EjP	pSyn	Estr	Datos
19	19		ESI +: 514 516
20	20		ESI +: 446
21	21		ESI +: 528 530
22	22		ESI +: 461
23	23		ESI +: 527
24	24		ESI +: 475

ES 2 613 399 T3

[Tabla 8]

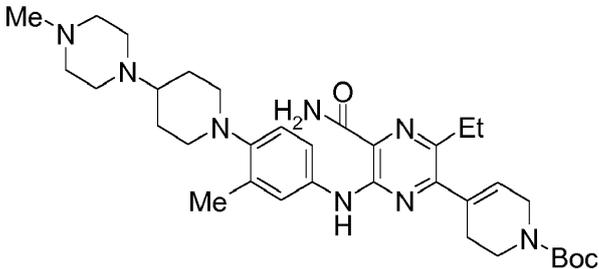
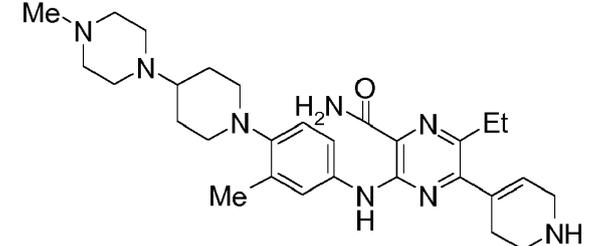
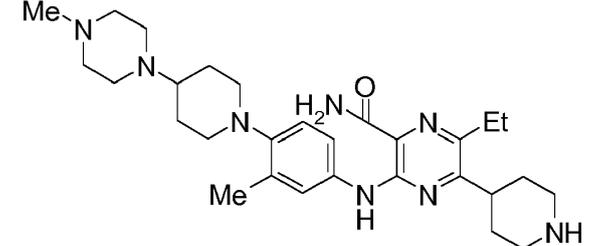
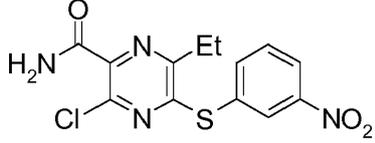
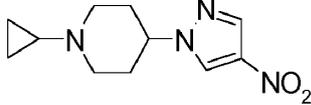
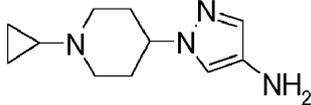
EjP	pSyn	Estr	Datos
25	25		ESI +: 529 531
26	26		ESI +: 546
27	27		ESI +: 389 391
28	28		ESI +: 467
29	29		ESI +: 371 373
30	30		ESI +: 526

[Tabla 9]

EjP	pSyn	Estr	Datos
31	31		APCI/ESI +: 609
32	32		ESI +: 621
33	33		APCI/ESI +: 623
34	34		ESI +: 426
35	35		ESI +: 623

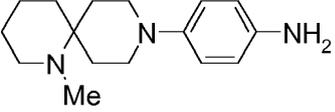
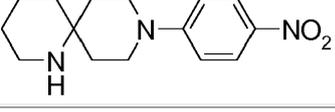
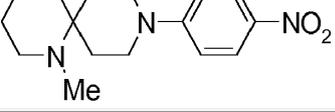
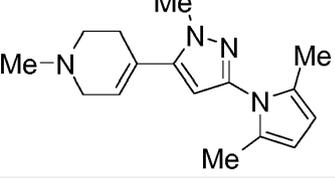
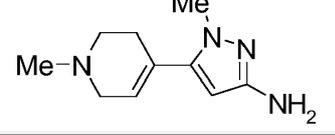
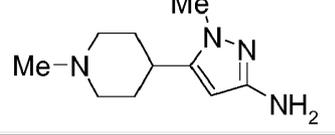
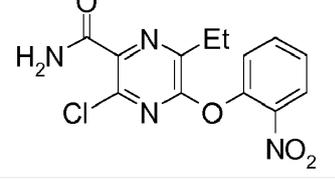
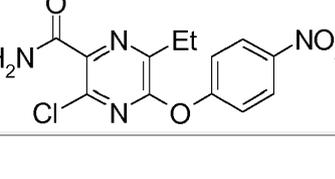
ES 2 613 399 T3

[Tabla 10]

EjP	pSyn	Estr	Datos
36	36		ESI +: 619
37	37		ESI +: 519
38	38		ESI +: 521
39	39		ESI +: 339 341
40	40		ESI +:237
41	41		ESI +:207

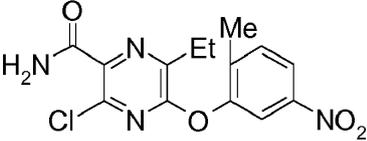
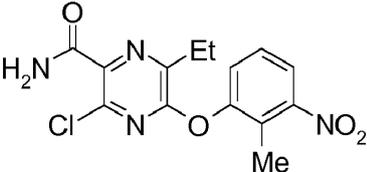
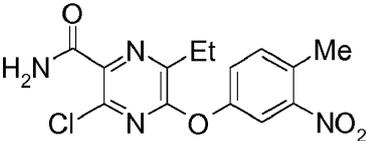
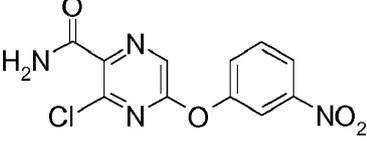
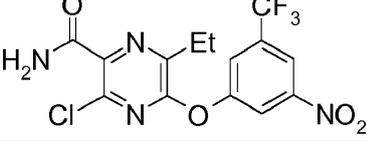
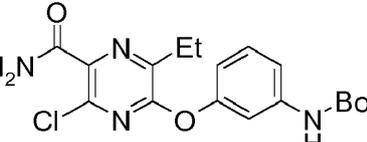
ES 2 613 399 T3

[Tabla 11]

EjP	pSyn	Estr	Datos
42	42		ESI +:260
43	43		ESI +:276
44	44		ESI +:290
45	45		ESI +:271
46	46		ESI +:193
47	47		ESI +:195
48	1		ESI +: 323 325
49	1		ESI +: 323 325

ES 2 613 399 T3

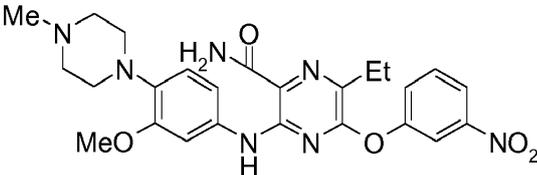
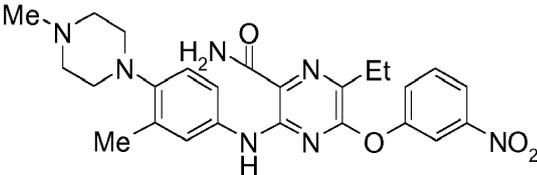
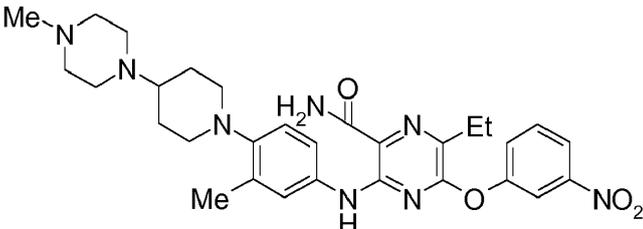
[Tabla 12]

EjP	pSyn	Estr	Datos
50	1		ESI +: 337 339
51	1		ESI +: 337 339
52	1		ESI +: 337 339
53	1		ESI +: 353 355
54	1		ESI +: 295 297
55	1		ESI +: 391 393
56	1		ESI +: 393 395

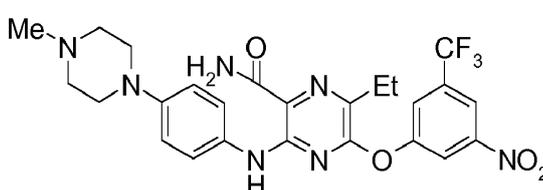
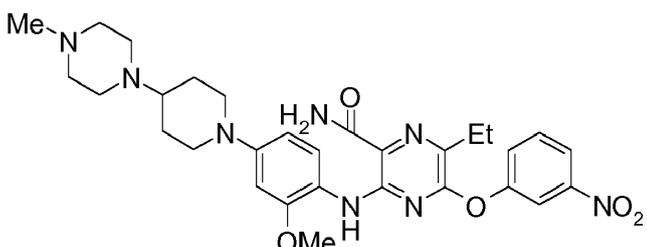
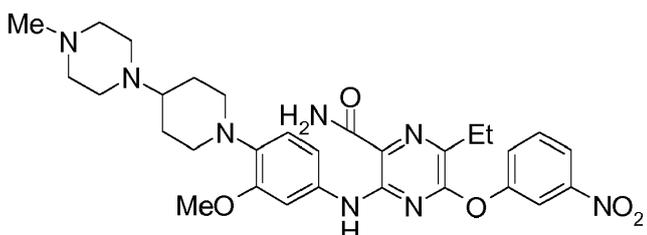
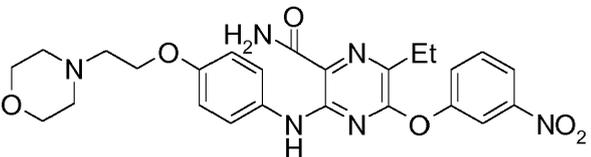
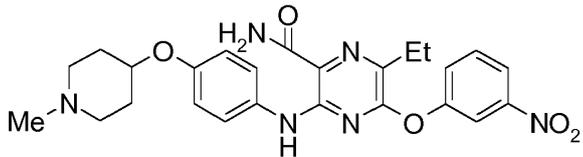
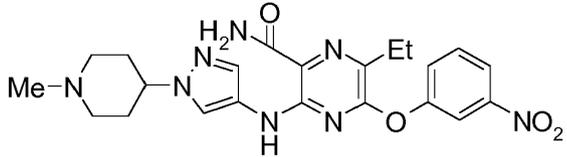
[Tabla 13]

EjP	pSyn	Estr	Datos
57	2		ESI +: 508
58	3		ESI +: 478
59	3		ESI +: 478
60	3		ESI +: 492
61	3		ESI+: 492
62	3		ESI+: 492

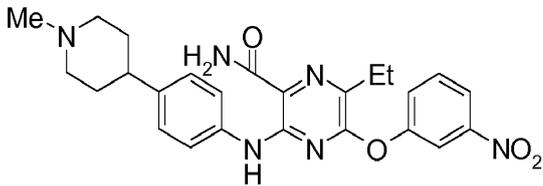
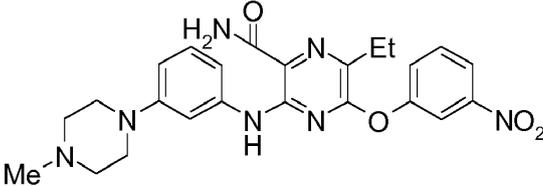
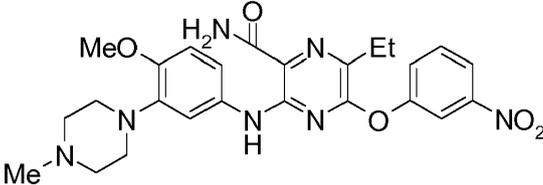
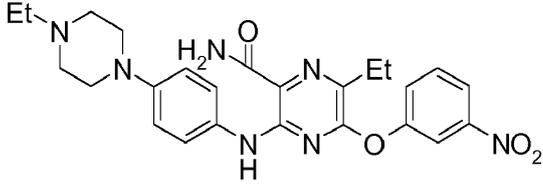
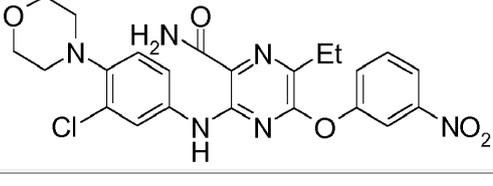
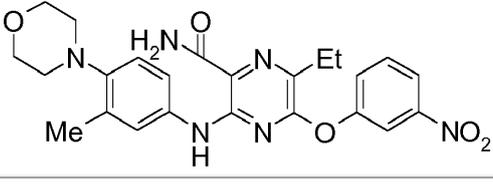
[Tabla 14]

EjP	PSyn	Estr	Datos
63	3		ESI+: 508
64	3		ESI+: 492
65	3		ESI+: 546
66	3		ESI+: 496
67	3		ESI+: 575
68	3		ESI+: 450

[Tabla 15]

EjP	PSyn	Estr	Datos
69	3		ESI+: 546
70	3		ESI+: 591
71	3		ESI+: 591
72	3		ESI+: 509
73	3		ESI+: 493
74	3		ESI+: 467

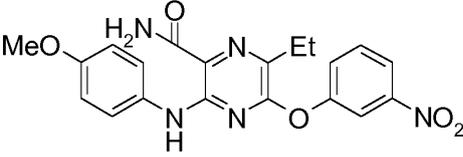
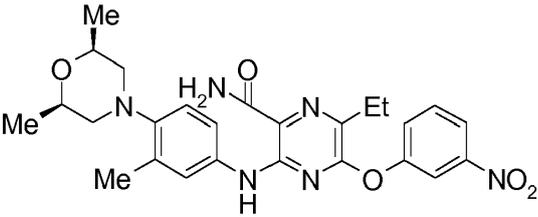
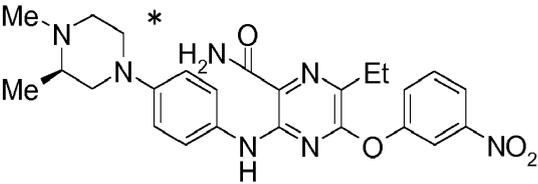
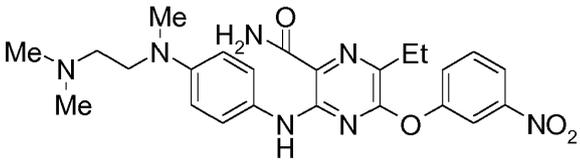
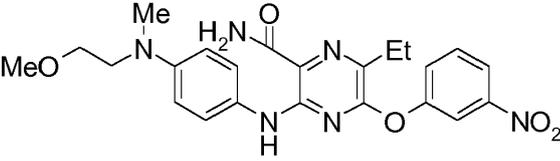
[Tabla 16]

EjP	PSyn	Estr	Datos
75	3		ESI+: 477
76	3		ESI+: 478
77	4		ESI+: 508
78	4		ESI+: 492
79	5		ESI+: 499, 501
80	5		ESI+: 479

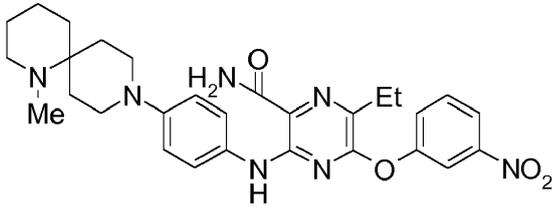
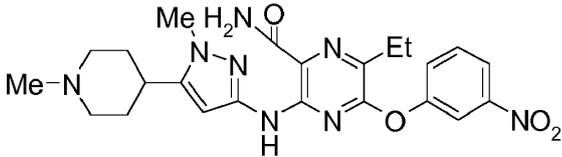
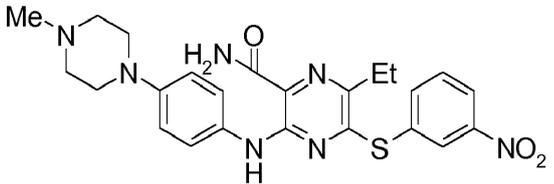
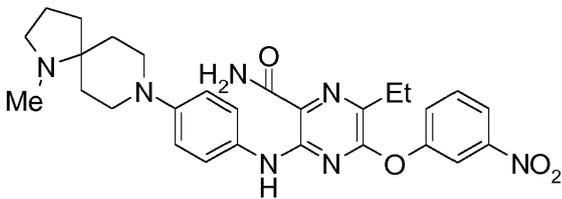
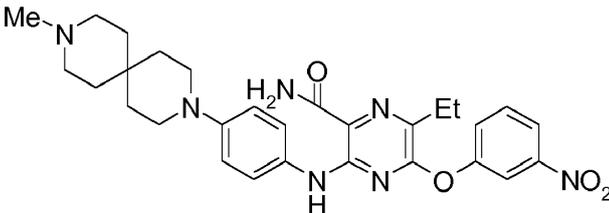
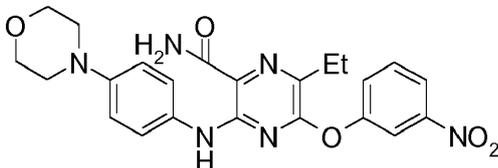
[Tabla 17]

EjP	PSyn	Estr	Datos
81	5		ESI+: 483
82	5		ESI+: 536
83	5		ESI+: 535
84	5		ESI+: 451
85	5		ESI+: 449
86	5		ESI+: 477

[Tabla 18]

EjP	PSyn	Estr	Datos
87	5		ESI+: 410
88	5		ESI+: 507
89	5		ESI+: 492
90	5		ESI+: 492
91	5		ESI+: 480
92	5		ESI+: 467

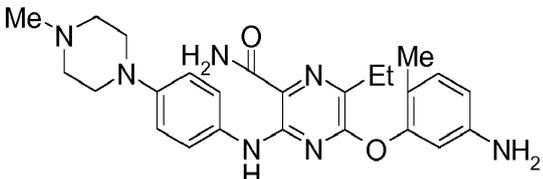
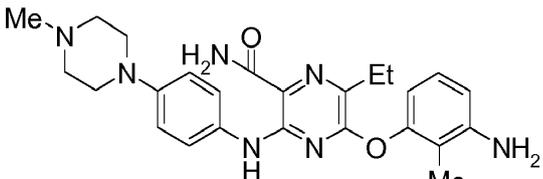
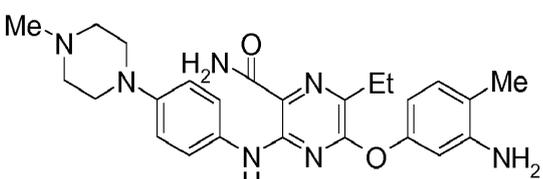
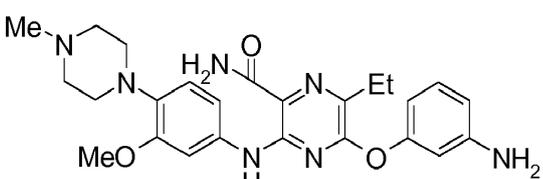
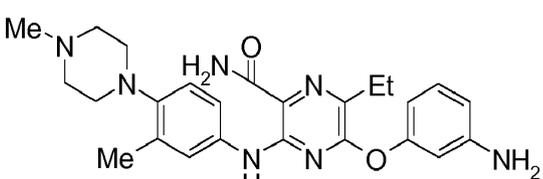
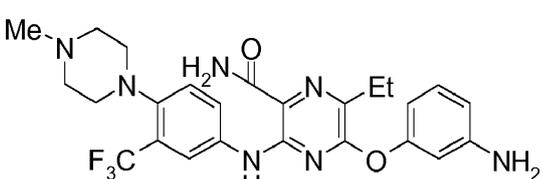
[Tabla 19]

EjP	PSyn	Estr	Datos
93	5		ESI+: 546
94	5		ESI+: 481
95	5		ESI+: 494
96	5		ESI+: 532
97	5		ESI+: 546
98	6		ESI+: 465

[Tabla 20]

EjP	PSyn	Estr	Datos
99	7		ESI+: 448
100	7		ESI+: 448
101	7		ESI+: 531
102	7		ESI+: 561
103	7		ESI+: 561

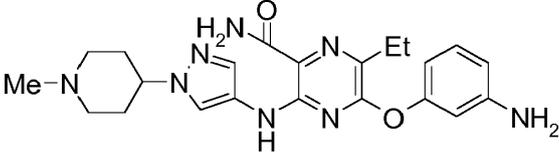
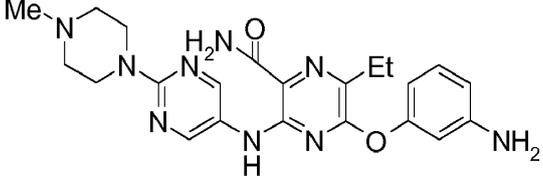
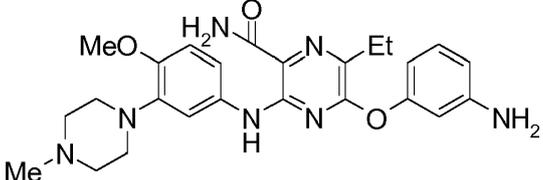
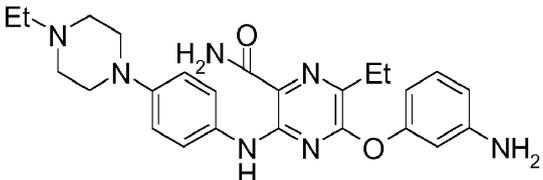
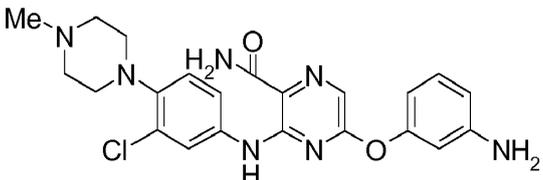
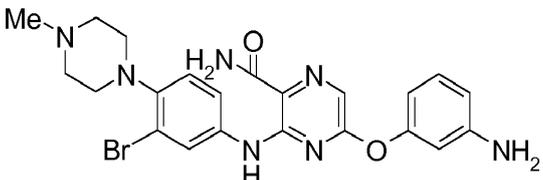
[Tabla 21]

EjP	PSyn	Estr	Datos
104	7		ESI+: 462
105	7		ESI+: 462
106	7		ESI+: 462
107	7		ESI+: 478
108	7		ESI+: 462
109	7		ESI+: 516

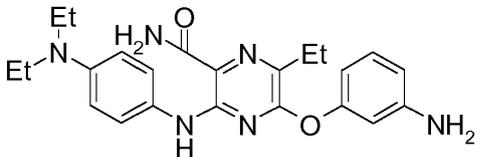
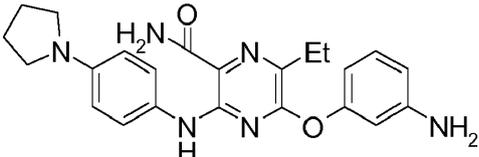
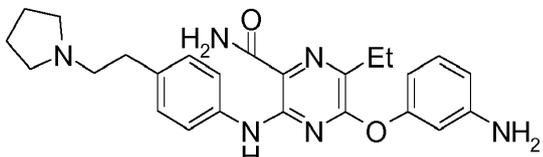
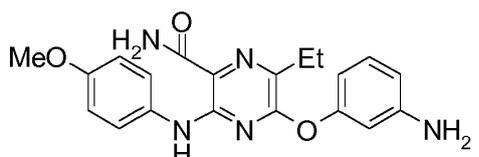
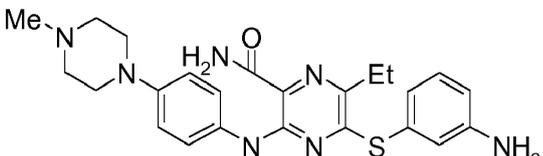
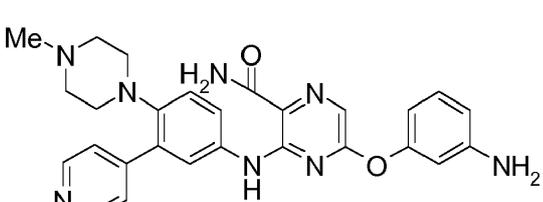
[Tabla 22]

EjP	PSyn	Estr	Datos
110	7		ESI+: 466
111	7		ESI+: 545
112	7		ESI+: 420
113	7		ESI+: 516
114	7		ESI+: 479
115	7		ESI+: 463

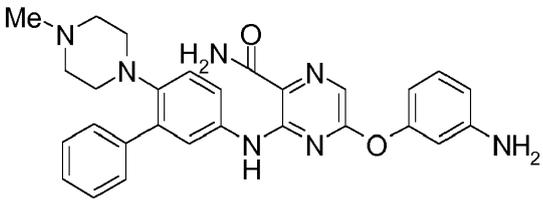
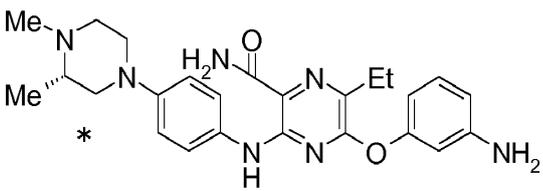
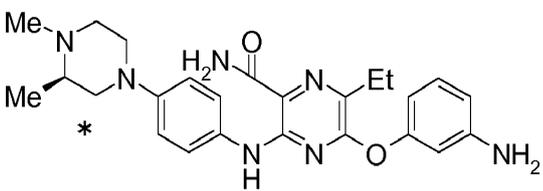
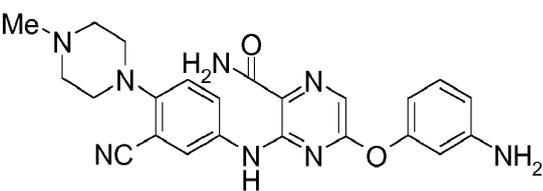
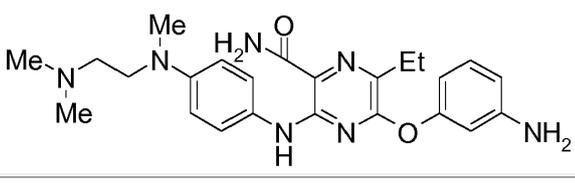
[Tabla 23]

EjP	PSyn	Estr	Datos
116	7		ESI+: 437
117	7		ESI+: 450
118	7		ESI+: 478
119	7		ESI+: 462
120	7		ESI+: 454,456
121	7		ESI+: 498,500

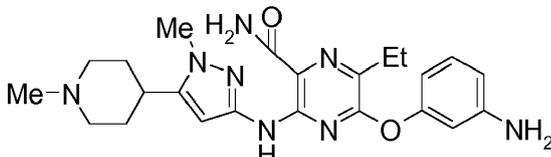
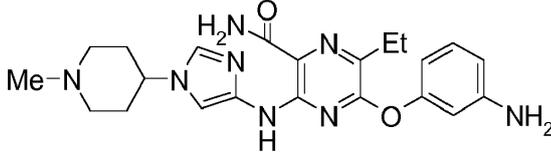
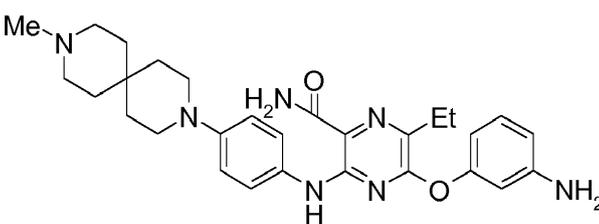
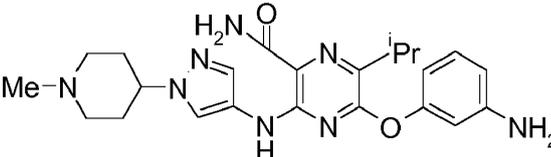
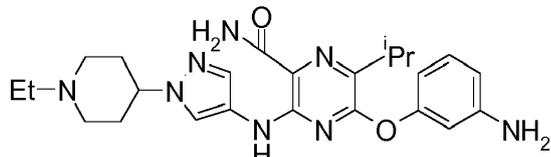
[Tabla 24]

EjP	PSyn	Estr	Datos
122	7		ESI+: 421
123	7		ESI+: 419
124	7		ESI+: 447
125	7		ESI+: 380
126	7		ESI+: 464
127	7		ESI+: 497

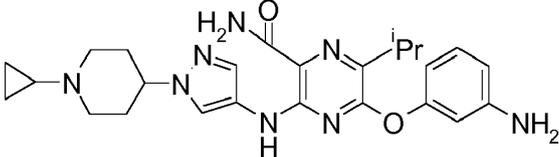
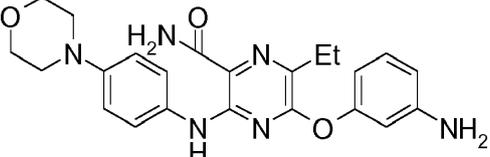
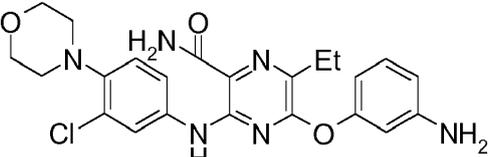
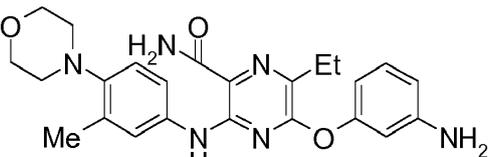
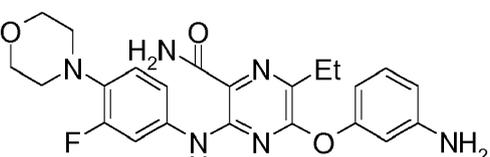
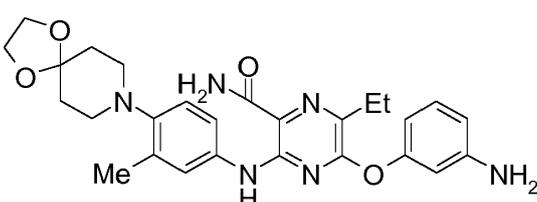
[Tabla 25]

EjP	PSyn	Estr	Datos
128	7		ESI+: 496
129	7		ESI+: 462
130	7		ESI+: 462
131	7		ESI+: 445
132	7		ESI+: 450
133	7		ESI+: 437

[Tabla 26]

EjP	PSyn	Estr	Datos
134	7		ESI+: 451
135	7		ESI+: 437
136	8		ESI+: 448
137	8		ESI+: 516
138	9		ESI+: 451
139	9		ESI+: 465

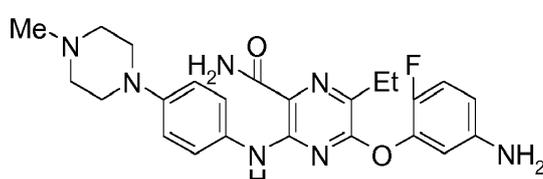
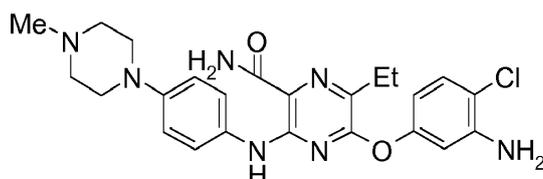
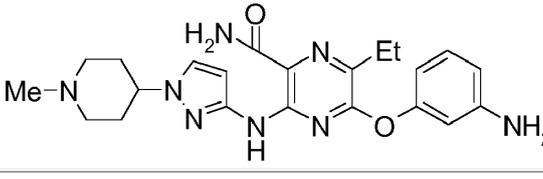
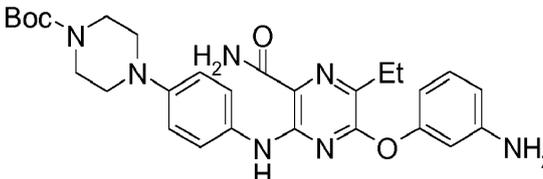
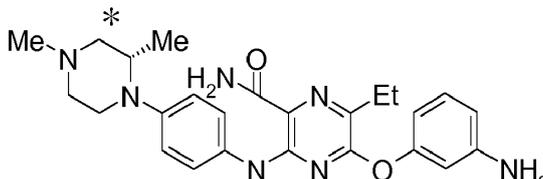
[Tabla 27]

EjP	PSyn	Estr	Datos
140	9		ESI+: 477
141	10		ESI+: 435
142	10		ESI+: 469,471
143	11		ESI+: 449
144	11		ESI+: 453
145	11		ESI+: 505

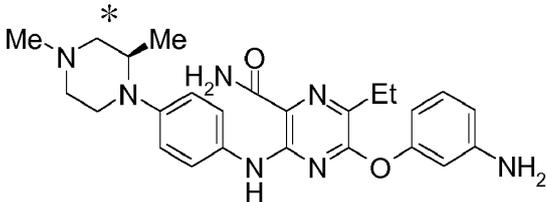
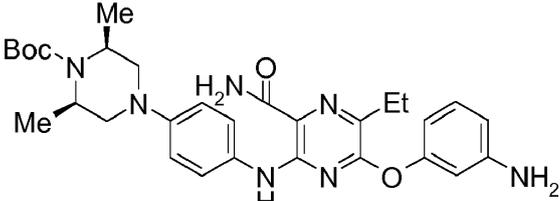
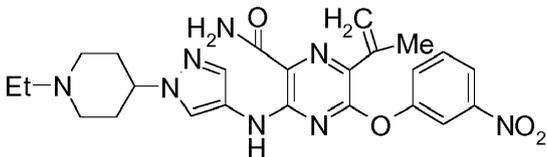
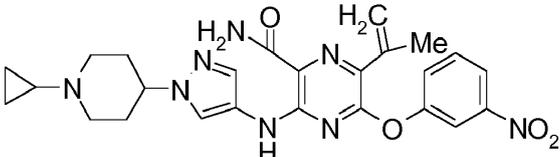
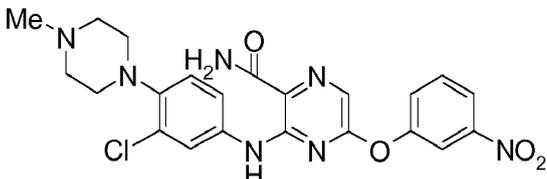
[Tabla 28]

EjP	PSyn	Estr	Datos
146	11		ESI+: 477
147	11		ESI+: 516
148	11		ESI+: 502
149	13		ESI+: 482,484
150	13		ESI+: 462
151	13		ESI+: 466

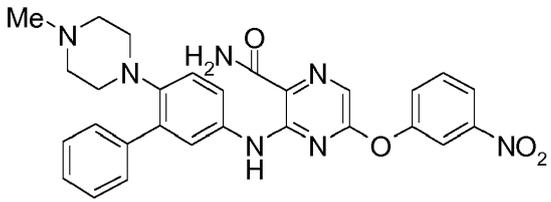
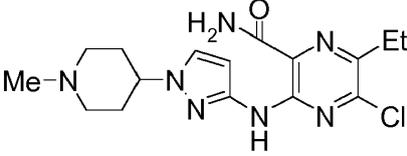
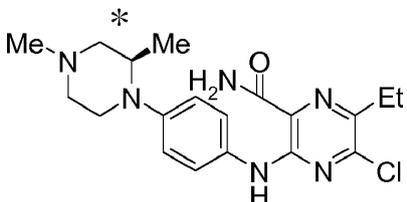
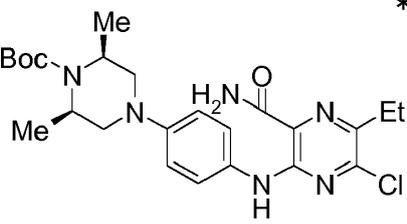
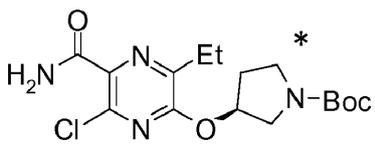
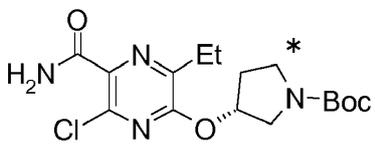
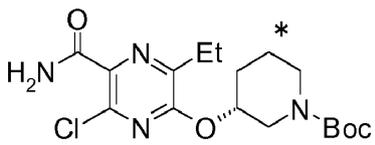
[Tabla 29]

EjP	PSyn	Estr	Datos
152	13		ESI+: 466
153	13		ESI+: 482,484
154	13		ESI+: 449
155	13		ESI+: 437
156	13		ESI+: 534
157	13		ESI+: 462

[Tabla 30]

EjP	PSyn	Estr	Datos
158	13		ESI+: 462
159	13		ESI+: 562
160	15		ESI+: 493
161	15		ESI+: 505
162	19		ESI+: 470,472
163	21		ESI+: 484,486

[Tabla 31]

EjP	PSyn	Estr	Datos
164	23		ESI+: 526
165	27		ESI+: 364,366
166	27		ESI+: 389,391
167	27		ESI+: 489,491
168	29		ESI+: 371
169	29		ESI+: 371
170	29		ESI+: 385

ES 2 613 399 T3

[Tabla 32]

EjP	PSyn	Estr	Datos
171	29		ESI+: 401
172	30		APCI/ESI +: 526
173	30		APCI/ESI +: 526
174	31		ESI+: 623
175	31		ESI+: 637
176	32		ESI+: 635

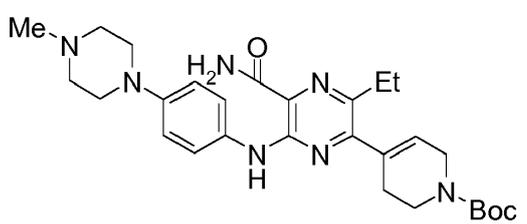
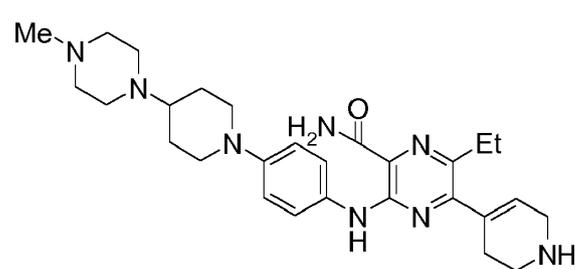
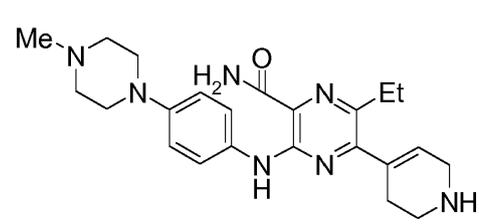
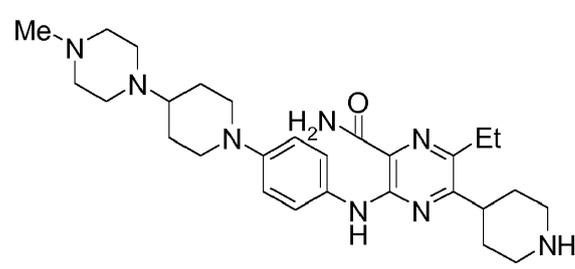
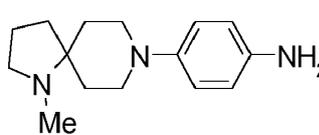
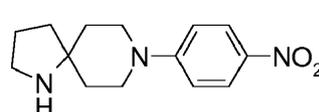
[Tabla 33]

EjP	PSyn	Estr	Datos
177	34		APCI/ESI +: 509
178	34		APCI/ESI +: 523
179	34		APCI/ESI +: 426
180	34		APCI/ESI +: 426
181	34		ESI+: 523

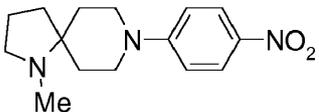
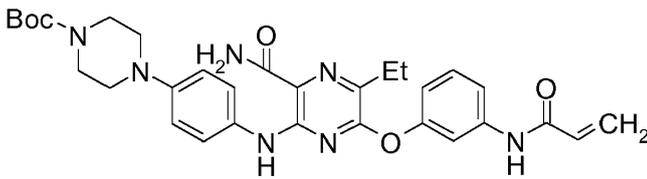
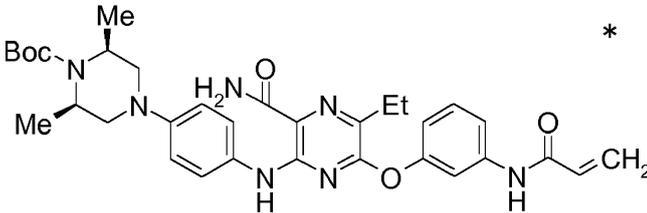
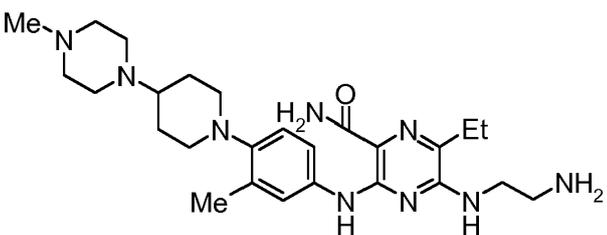
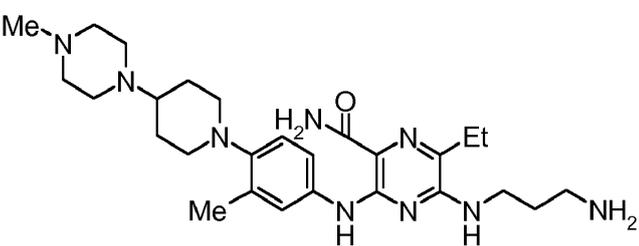
[Tabla 34]

EjP	PSyn	Estr	Datos
182	34		ESI+: 537
183	34		ESI+: 523
184	34		ESI+: 537
185	35		ESI+: 637
186	36		APCI/ESI +: 605

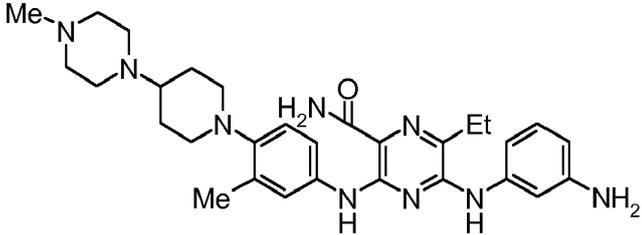
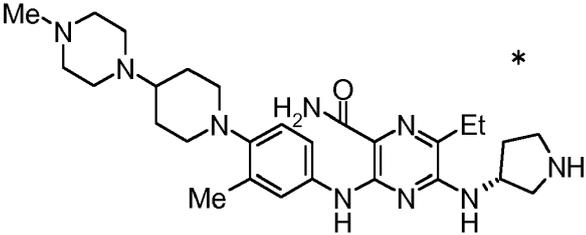
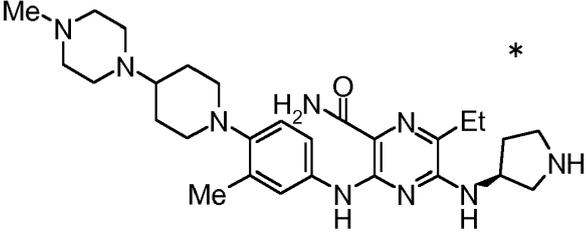
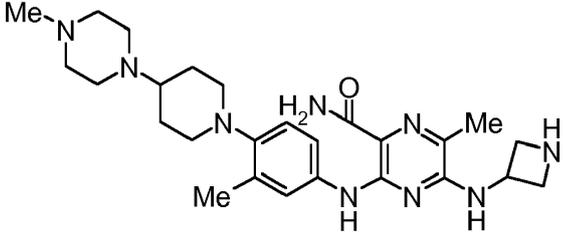
[Tabla 35]

EjP	PSyn	Estr	Datos
187	36		APCI/ESI +: 522
188	37		APCI/ESI +: 505
189	37		ESI+: 422
190	38		APCI/ESI +: 507
191	42		ESI+:246
192	43		ESI+:262

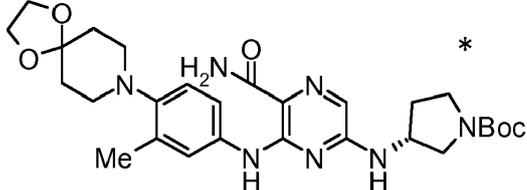
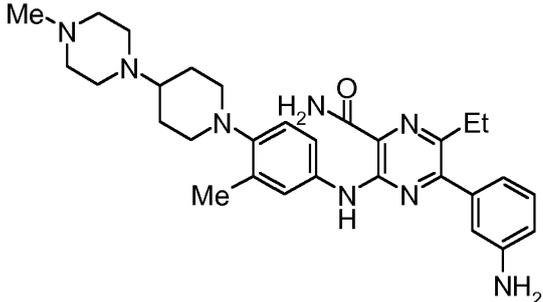
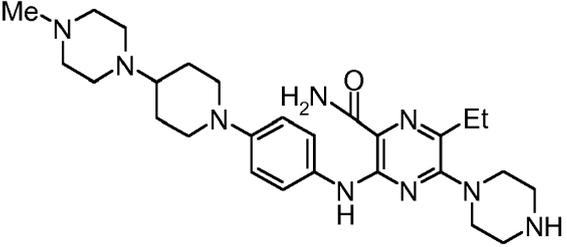
[Tabla 36]

EjP	PSyn	Estr	Datos
193	44		ESI+:276
194	E1		ESI+: 588
195	E1		ESI+: 616
196	198		ESI+: 496
197	197		ESI+: 447
198	198		ESI+: 510

[Tabla 37]

EjP	PSyn	Estr	Datos
199	197		ESI+: 544
200	200		ESI+: 522
201	200		ESI+: 522
202	200		ESI+: 508

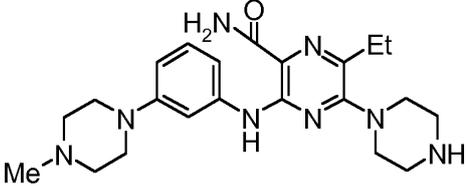
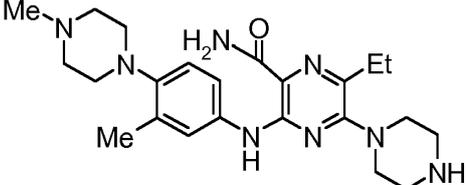
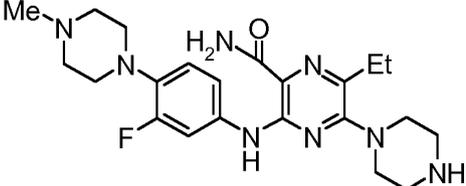
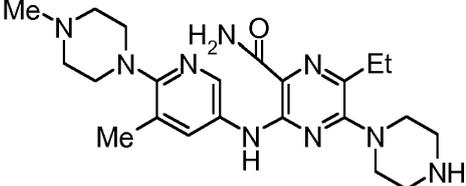
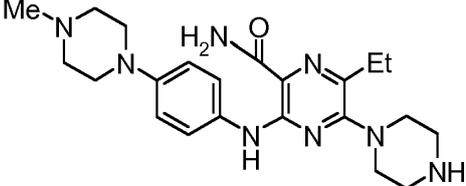
[Tabla 38]

EjP	PSyn	Estr	Datos
203	203		ESI+: 554
204	204		ESI+: 529
205	200		ESI+: 425
206	198		APCI/ESI +: 508

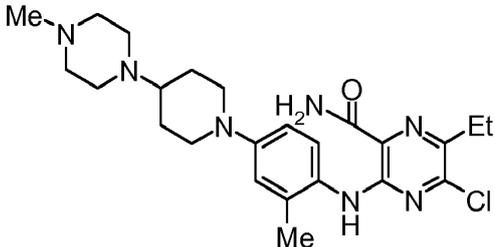
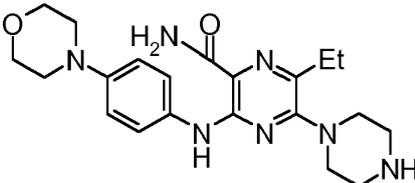
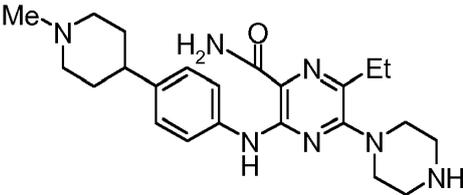
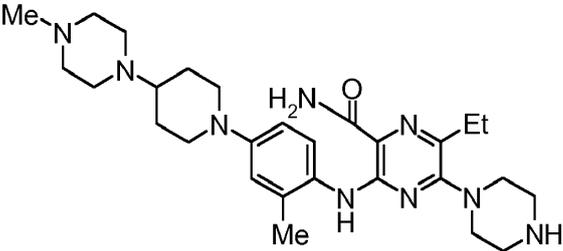
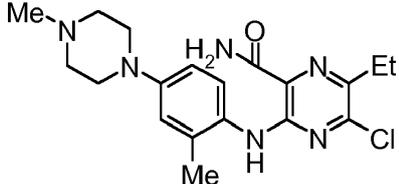
[Tabla 39]

EjP	PSyn	Estr	Datos
207	198		APCI/ESI +: 455
208	198		APCI/ESI +: 538
209	198		ESI+: 536
210	210		APCI/ESI +: 390,392

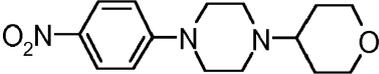
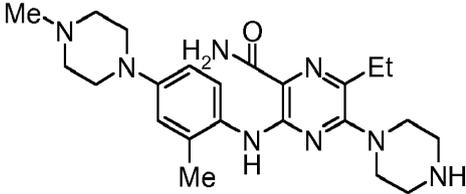
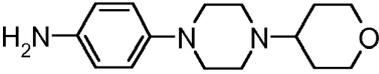
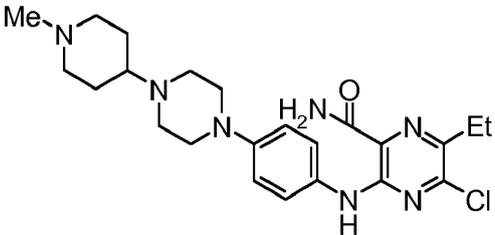
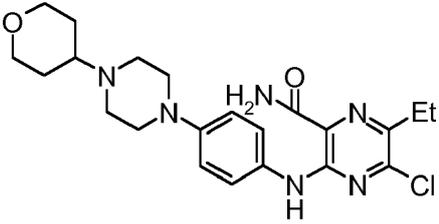
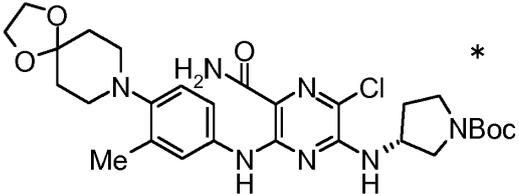
[Tabla 40]

EjP	PSyn	Estr	Datos
211	198		APCI/ESI +: 425
212	198		APCI/ESI +: 439
213	198		APCI/ESI +: 443
214	198		APCI/ESI +: 440
215	198		APCI/ESI +: 425

[Tabla 41]

EjP	PSyn	Estr	Datos
216	210		APCI/ESI +: 472
217	198		APCI/ESI +: 412
218	198		APCI/ESI +: 424
219	198		APCI/ESI +: 522
220	210		APCI/ESI +: 389

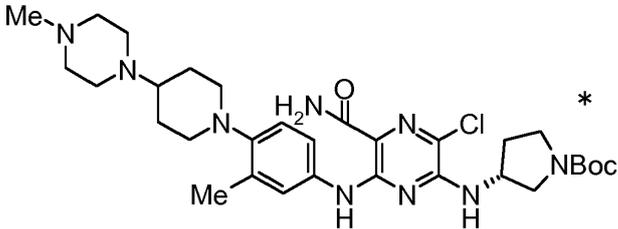
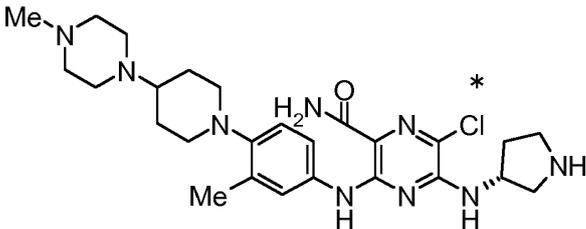
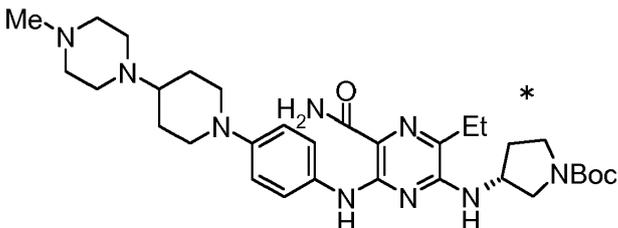
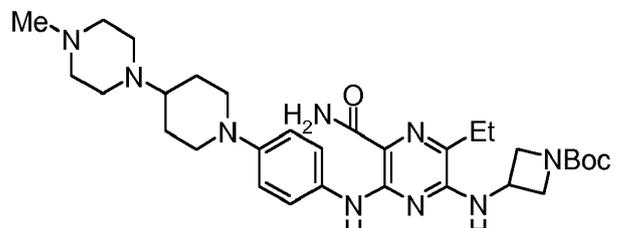
[Tabla 42]

EjP	PSyn	Estr	Datos
221	221		APCI/ESI +:292
222	198		APCI/ESI +: 439
223	223		APCI/ESI +:262
224	210		APCI/ESI +: 458
225	210		APCI/ESI +: 445
226	226		ESI+: 588

[Tabla 43]

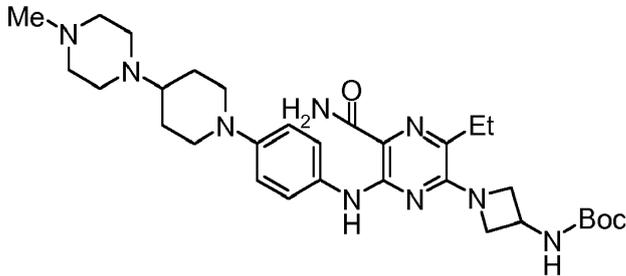
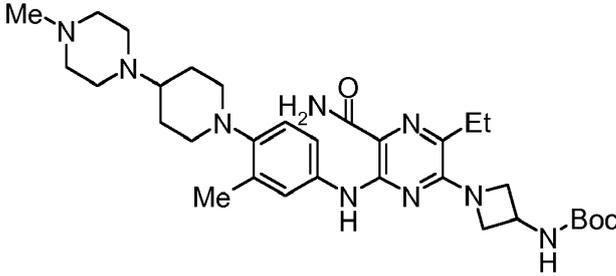
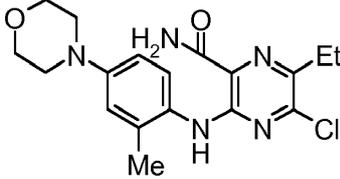
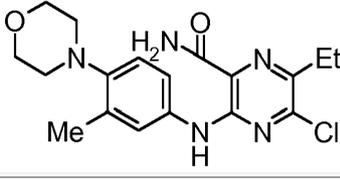
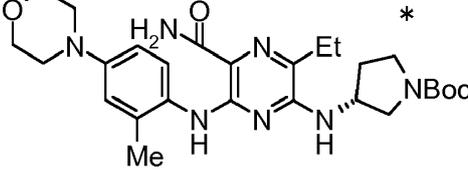
EjP	PSyn	Estr	Datos
227	198		ESI+: 508
228	198		APCI/ESI +: 495
229	229		ESI+: 444,446
230	198		APCI/ESI +: 511
231	231		ESI+: 544

[Tabla 44]

EjP	PSyn	Estr	Datos
232	232		ESI+: 628,630
233	34		ESI+: 528,530
234	203		APCI/ESI +: 608
235	203		APCI/ESI +: 594

ES 2 613 399 T3

[Tabla 45]

EjP	PSyn	Estr	Datos
236	203		APCI/ESI +: 594
237	203		APCI/ESI +: 608
238	238		ESI+: 376,378
239	238		ESI+: 376,378
240	203		ESI+: 526

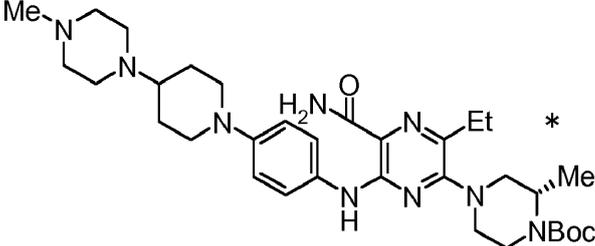
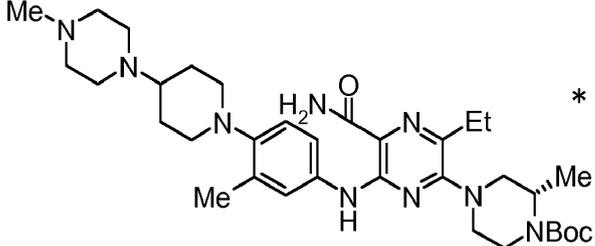
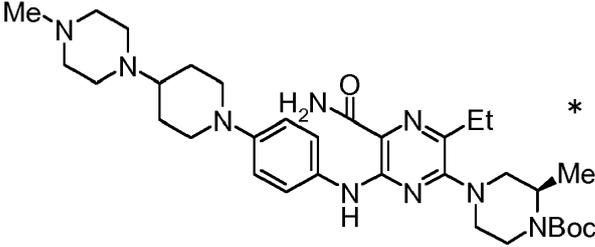
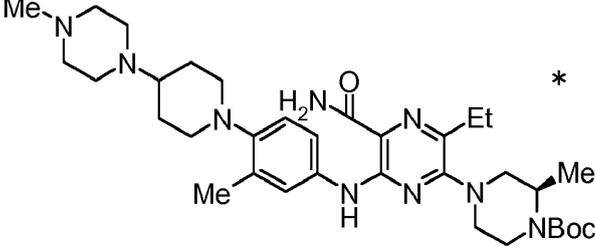
[Tabla 46]

EjP	PSyn	Estr	Datos
241	318		APCI/ESI +: 608
242	318		APCI/ESI +: 608
243	318		APCI/ESI +: 622
244	318		APCI/ESI +: 622
245	34		ESI+: 426

[Tabla 47]

EjP	PSyn	Estr	Datos
246	203		ESI+: 526
247	34		APCI/ESI +: 508
248	34		APCI/ESI +: 522
249	34		APCI/ESI +: 508
250	34		APCI/ESI +: 522

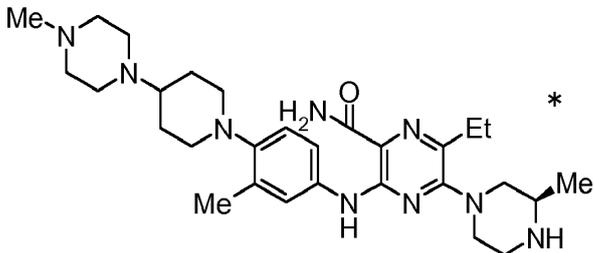
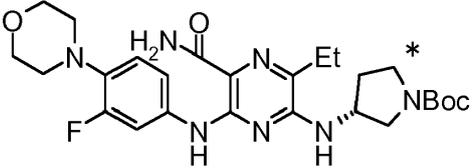
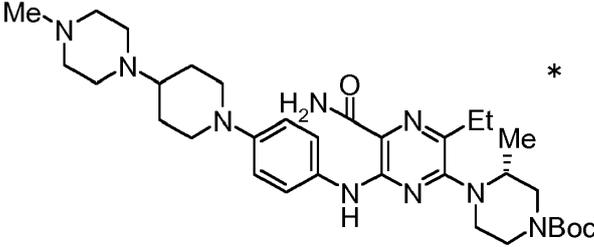
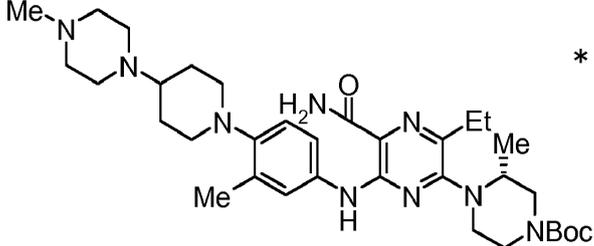
[Tabla 48]

EjP	PSyn	Estr	Datos
251	318		APCI/ESI +: 622
252	318		APCI/ESI +: 636
253	318		ESI+: 622
254	318		ESI+: 636

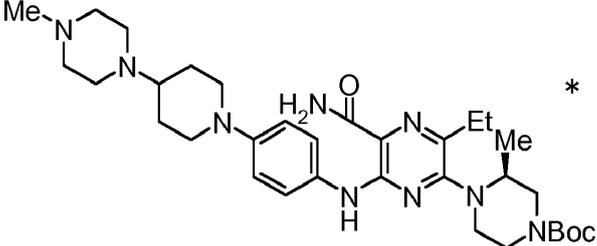
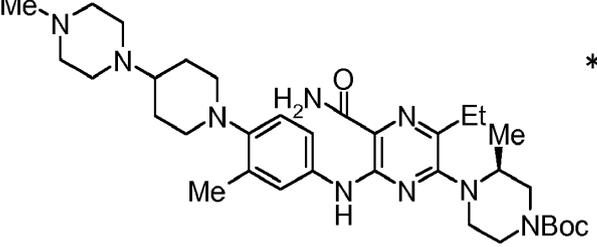
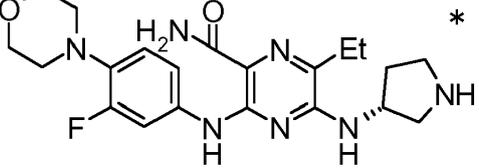
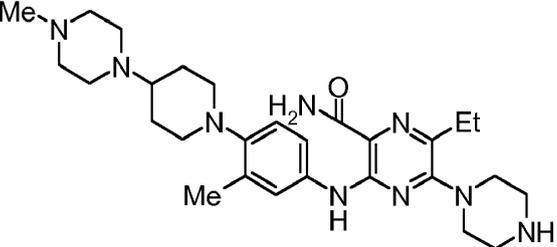
[Tabla 49]

EjP	PSyn	Estr	Datos
255	34		APCI/ESI +: 426
256	256		ESI+: 380,382
257	34		APCI/ESI +: 522
258	34		APCI/ESI +: 536
259	34		APCI/ESI +: 522

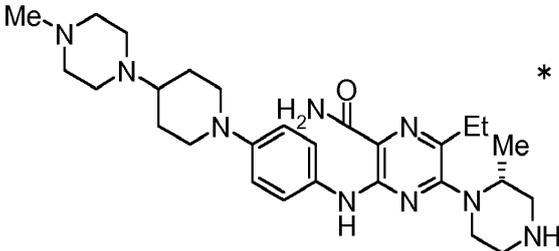
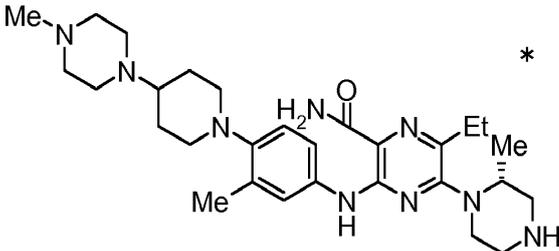
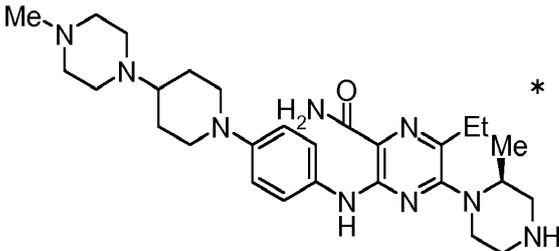
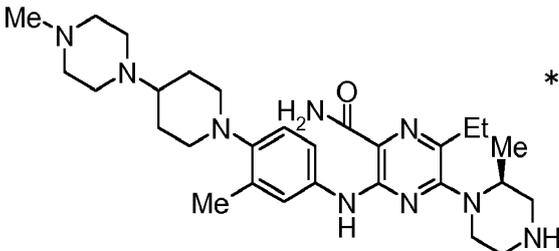
[Tabla 50]

EjP	PSyn	Estr	Datos
260	34		APCI/ESI +: 536
261	203		ESI+: 530
262	318		ESI+: 622
263	318		APCI/ESI +: 636

[Tabla 51]

EjP	PSyn	Estr	Datos
264	318		APCI/ESI +: 622
265	318		APCI/ESI +: 636
266	34		ESI+: 430
267	198		ESI+: 522

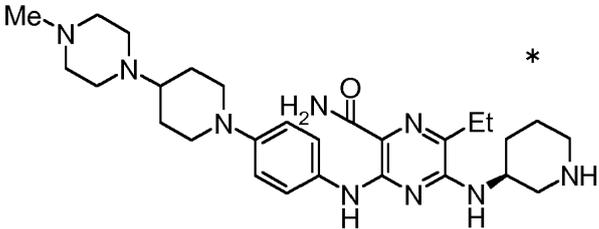
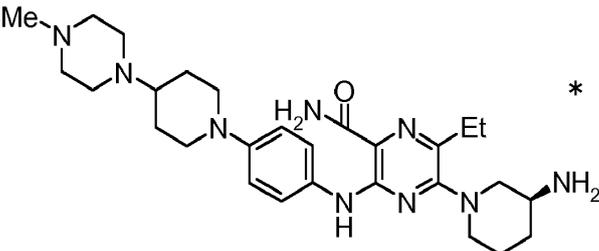
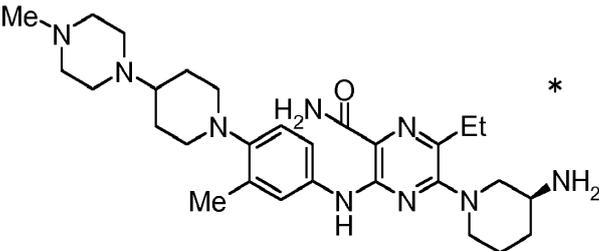
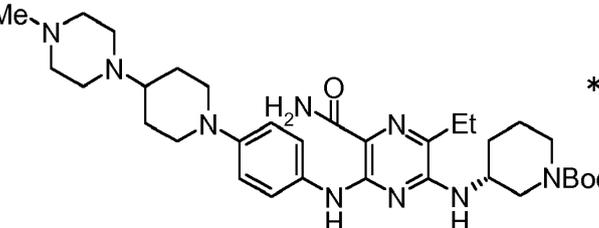
[Tabla 52]

EjP	PSyn	Estr	Datos
268	34		APCI/ESI +: 522
269	34		APCI/ESI +: 536
270	34		APCI/ESI +: 522
271	34		APCI/ESI +: 536

[Tabla 53]

EjP	PSyn	Estr	Datos
272	318		APCI/ESI +: 622
273	318		APCI/ESI +: 636
274	318		APCI/ESI +: 622
275	318		APCI/ESI +: 636

[Tabla 54]

EjP	PSyn	Estr	Datos
276	34		APCI/ESI +: 522
277	34		APCI/ESI +: 522
278	34		APCI/ESI +: 536
279	318		APCI/ESI +: 622

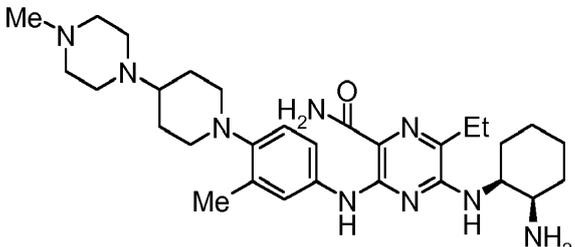
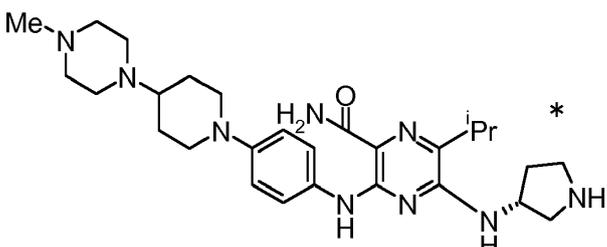
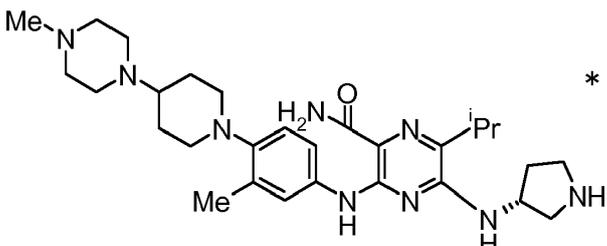
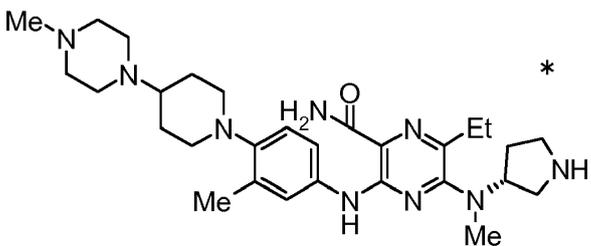
[Tabla 55]

EjP	PSyn	Estr	Datos
280	318		APCI/ESI +: 636
281	34		APCI/ESI +: 522
282	34		APCI/ESI +: 536
283	203		APCI/ESI +: 626

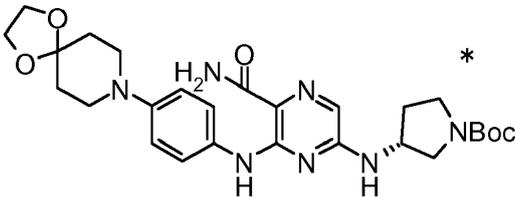
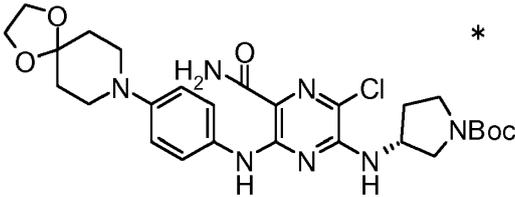
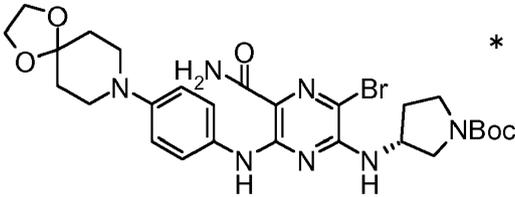
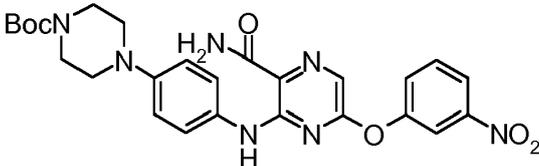
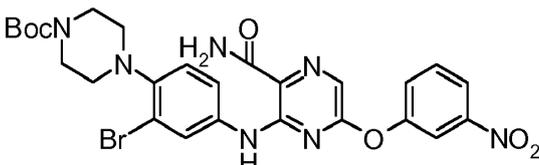
[Tabla 56]

EjP	PSyn	Estr	Datos
284	318		ESI+: 636
285	318		ESI+: 622
286	198		APCI/ESI +: 522
287	198		APCI/ESI +: 536

[Tabla 57]

EjP	PSyn	Estr	Datos
288	198		APCI/ESI +: 550
289	34		APCI/ESI +: 522
290	34		APCI/ESI +: 536
291	291		APCI/ESI +: 536

[Tabla 58]

EjP	PSyn	Estr	Datos
292	318		ESI+: 540
293	226		ESI+: 574,576
294	294		ESI+: 618,620
295	4		ESI+: 536
296	17		ESI+: 614,616

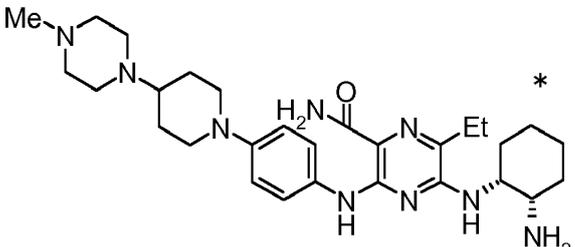
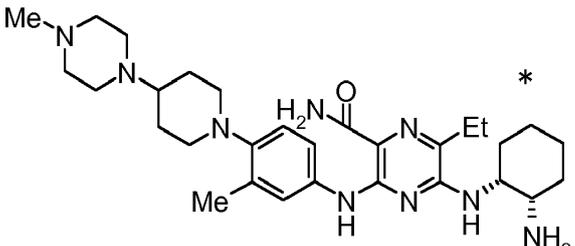
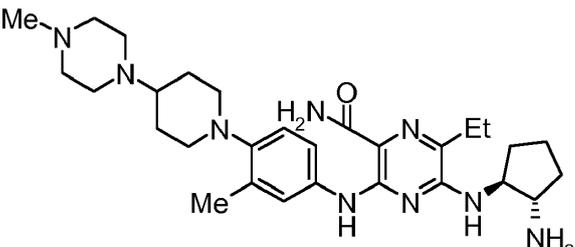
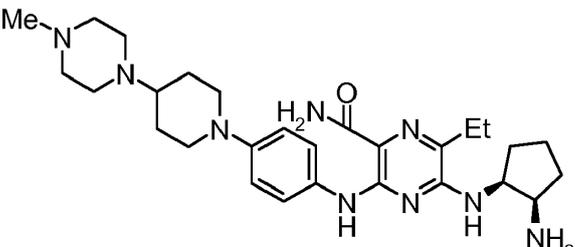
[Tabla 59]

EjP	PSyn	Estr	Datos
297	229		ESI+: 430,432
298	231		ESI+: 530
299	232		ESI+: 614,616
300	34		ESI+: 514,516
301	318		APCI/ESI +: 636

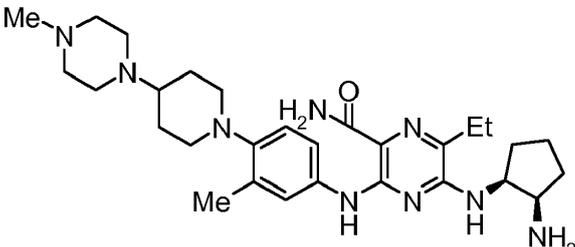
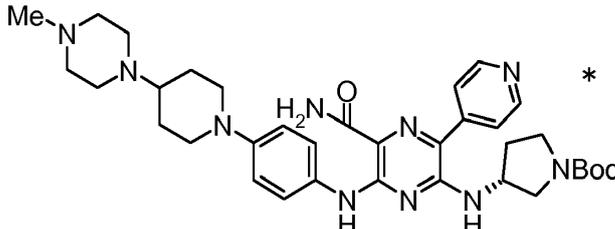
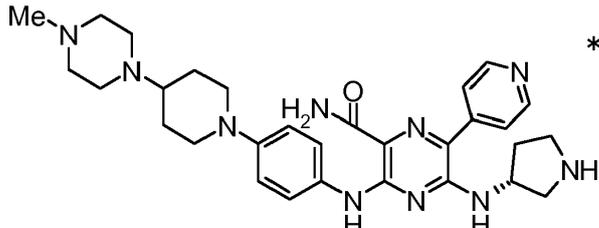
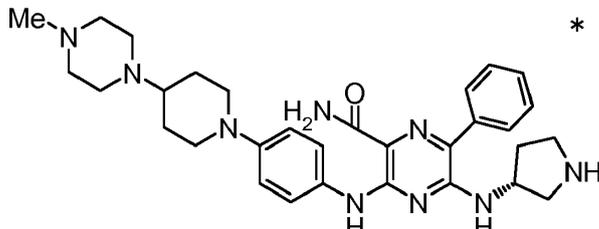
[Tabla 60]

EjP	PSyn	Estr	Datos
302	318		APCI/ESI +: 650
303	229		ESI+: 474,476
304	231		ESI+: 574
305	232		ESI+: 658,660
306	306		ESI+: 558,560

[Tabla 61]

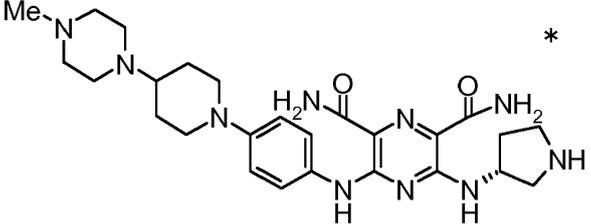
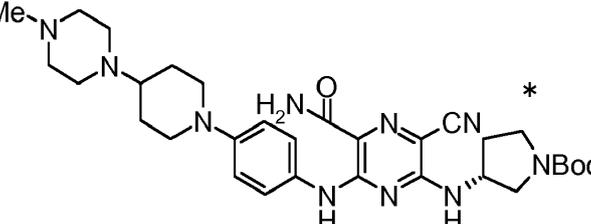
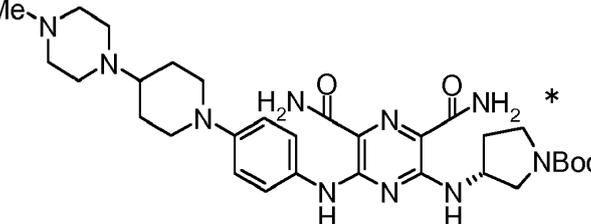
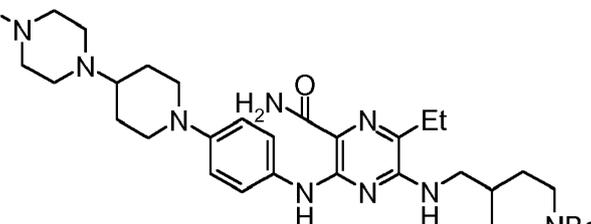
EJP	PSyn	Estr	Datos
307	34		APCI/ESI +: 536
308	34		APCI/ESI +: 550
309	309		APCI/ESI +: 536
310	309		APCI/ESI +: 522

[Tabla 62]

EjP	PSyn	Estr	Datos
311	309		APCI/ESI +: 536
312	312		ESI+: 657
313	306		ESI+: 557
314	314		ESI+: 556

ES 2 613 399 T3

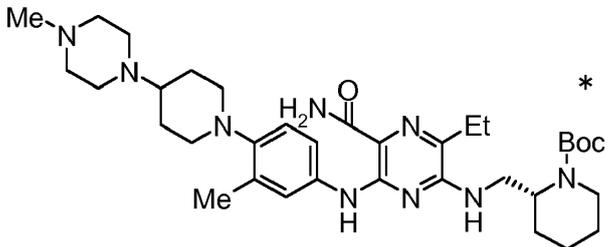
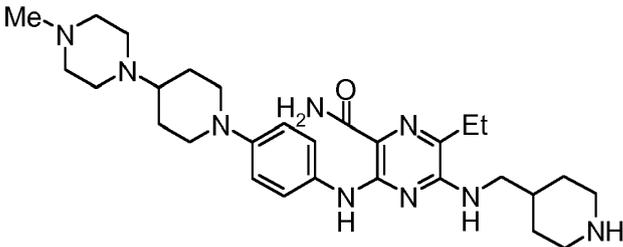
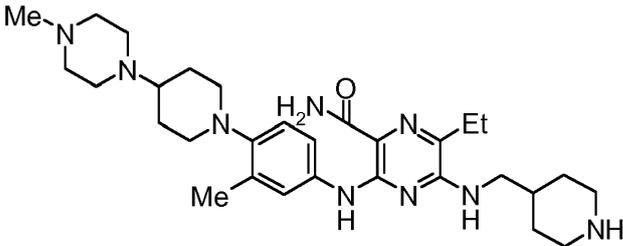
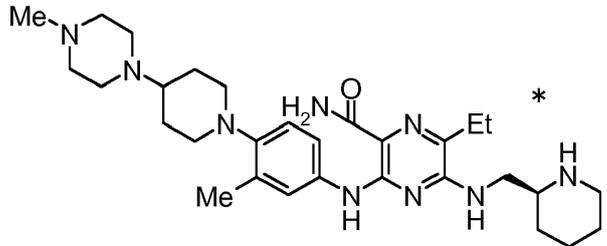
[Tabla 63]

EjP	PSyn	Estr	Datos
316	34		<p>ESI+: 523</p>
317a	317		<p>ESI+: 605</p>
317b	317		<p>ESI+: 623</p>
318	318		<p>APCI/ESI +: 636</p>

[Tabla 64]

EjP	PSyn	Estr	Datos
319	318		APCI/ESI +: 650
320	318		APCI/ESI +: 650
321	34		ESI+: 505
322	318		ESI+: 636

[Tabla 65]

EjP	PSyn	Estr	Datos
323	318		ESI+: 650
324	34		APCI/ESI +: 536
325	34		APCI/ESI +: 550
326	34		APCI/ESI +: 550

[Tabla 66]

EjP	PSyn	Estr	Datos
327	34		APCI/ESI +: 536
328	34		APCI/ESI +: 550
329	380		ESI+: 562
330	306		ESI+: 462
331	19		ESI+: 514,516

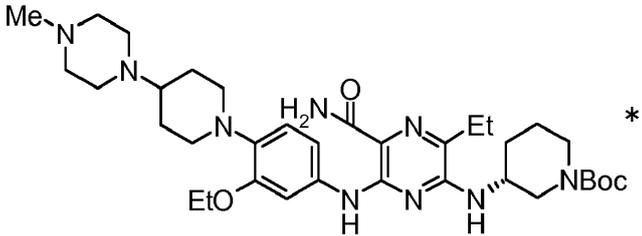
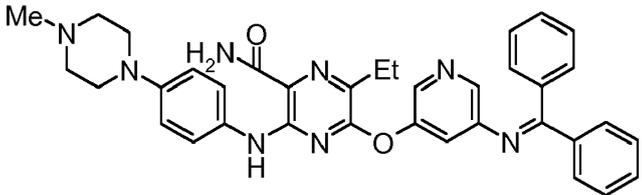
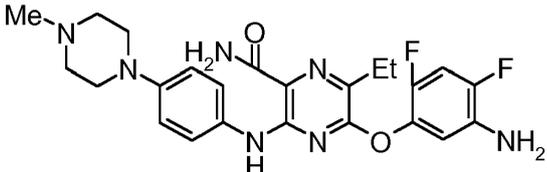
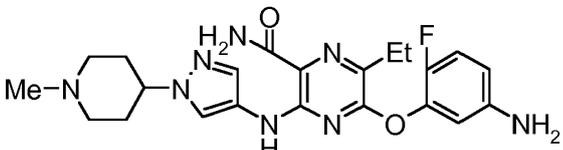
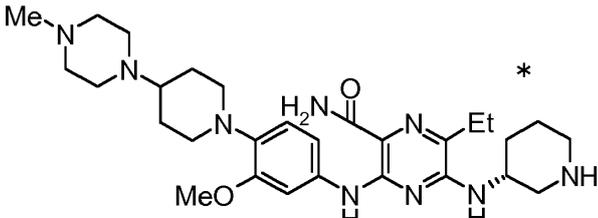
[Tabla 67]

EjP	PSyn	Estr	Datos
332	21		ESI+: 528,530
333	7		ESI+: 498,500
334	318		ESI+: 637
335	34		ESI+: 537
336	318		ESI+: 680

[Tabla 68]

EjP	PSyn	Estr	Datos
337	318		ESI+: 622
338	27		ESI+: 364,366
339	13		ESI+: 512,514
340	340		ESI+: 622
341	318		ESI+: 652

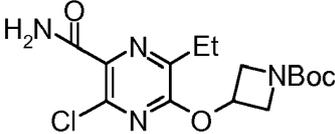
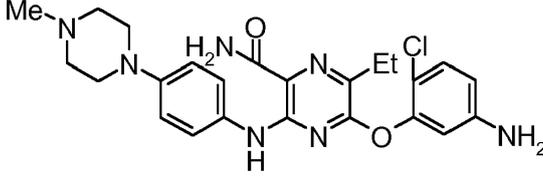
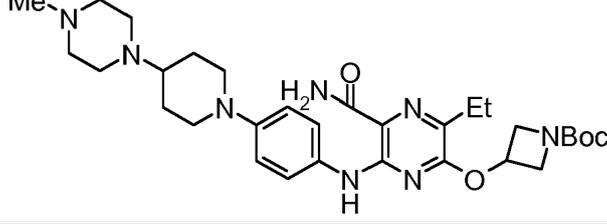
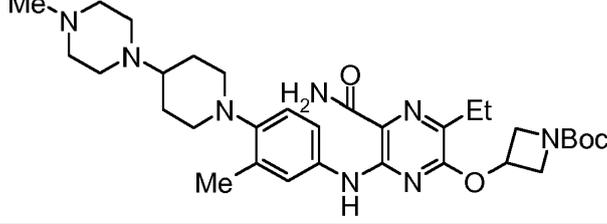
[Tabla 69]

EjP	PSyn	Estr	Datos
342	318		ESI+: 666
343	343		ESI+: 613
344	13		ESI+: 484
345	13		ESI+: 455
346	34		ESI+: 552

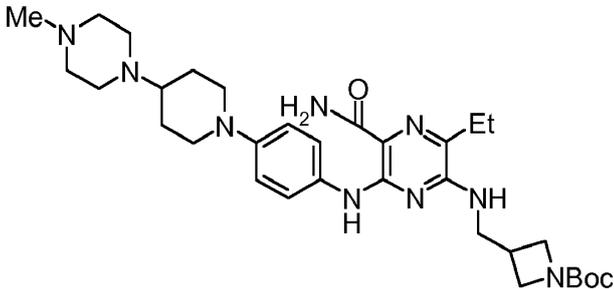
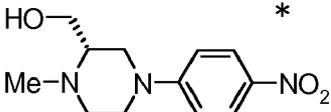
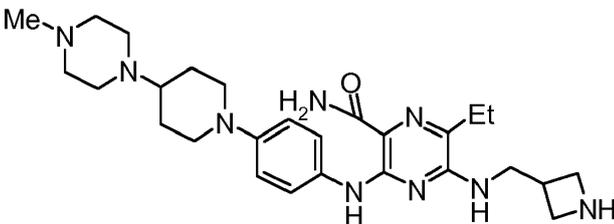
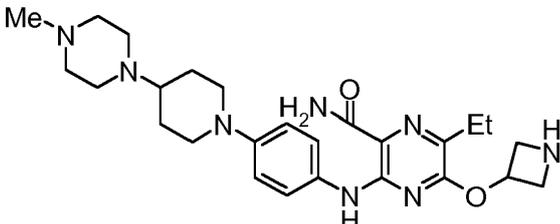
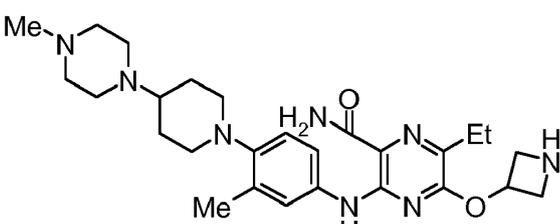
[Tabla 70]

EjP	PSyn	Estr	Datos
347	34		ESI+: 566
348	34		ESI+: 580
349	306		ESI+: 522
350	34		ESI+: 522
351	351		ESI+: 449

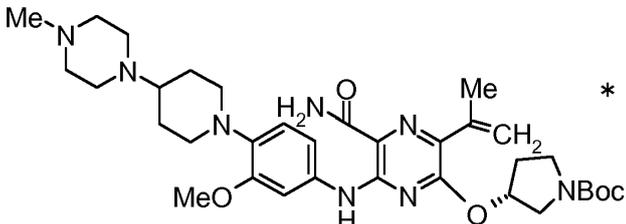
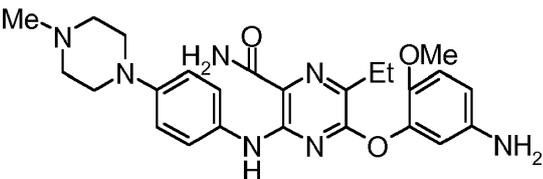
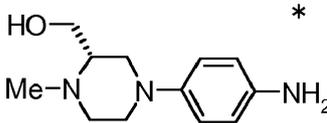
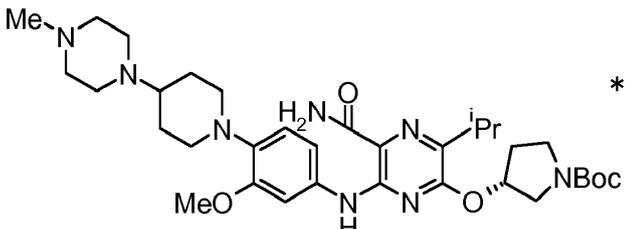
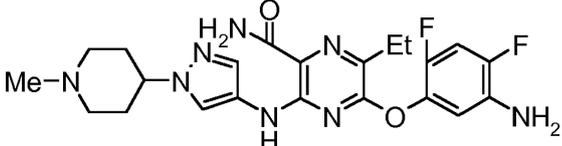
[Tabla 71]

EJP	PSyn	Estr	Datos
352	352		ESI+: 357
353	13		ESI+: 482,484
354	13		ESI+: 516,518
355	31		ESI+: 595
356	31		ESI+: 609

[Tabla 72]

EjP	PSyn	Estr	Datos
357	340		ESI+: 608
358	358		ESI+:252
359	34		ESI+: 508
360	34		ESI+: 495
361	34		ESI+: 509

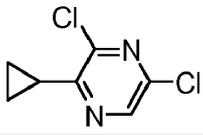
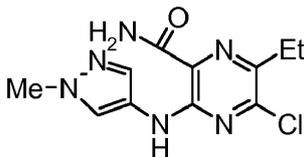
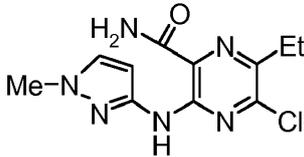
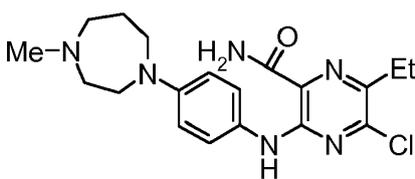
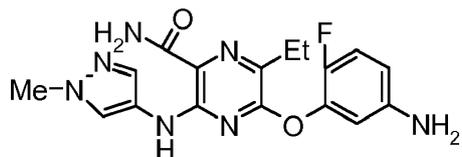
[Tabla 73]

EjP	PSyn	Estr	Datos
362	32		ESI+: 651
363	13		ESI+: 478
364	364		ESI+: 222
365	35		ESI+: 653
366	13		ESI+: 473

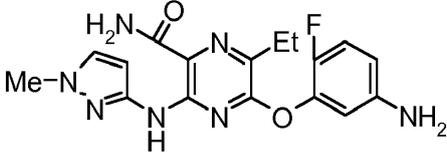
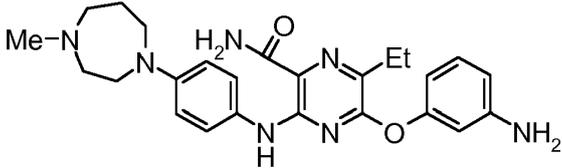
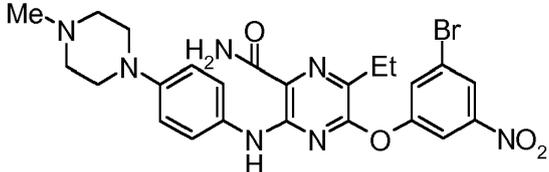
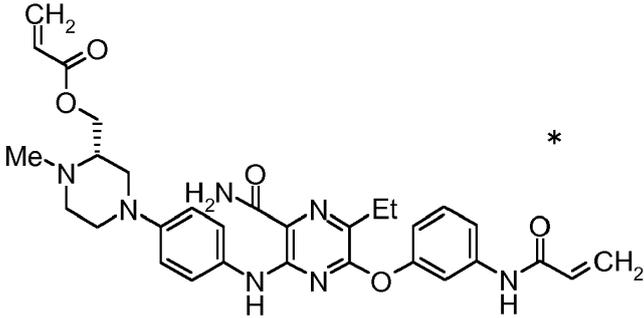
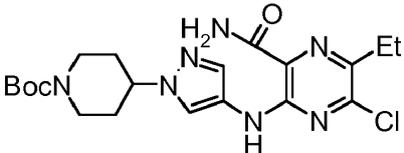
[Tabla 74]

EjP	PSyn	Estr	Datos
367	27	<p style="text-align: right;">*</p>	ESI+: 405,407
368	13		ESI+: 478
369	13		ESI+: 478
370	13	<p style="text-align: right;">*</p>	ESI+: 478
371	34	<p style="text-align: right;">*</p>	ESI+: 553

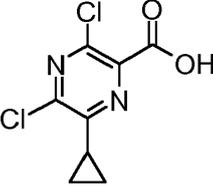
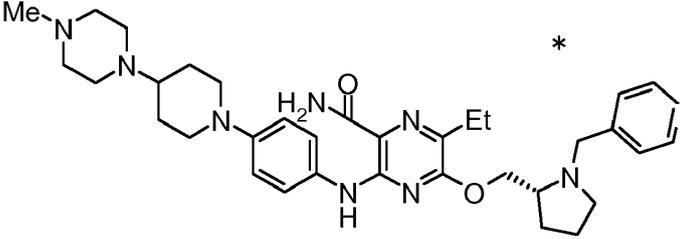
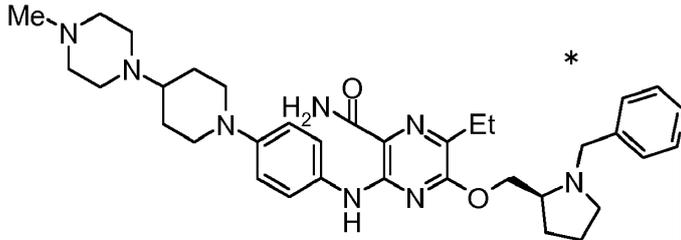
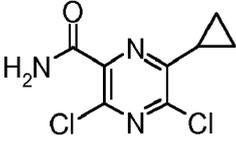
[Tabla 75]

EjP	PSyn	Estr	Datos
372	372		RMN H1(CD C13):1.07-1.18(4H,m), 2.42-2.50(1H,m), 8.30 (1H,s)
373	27		ESI+:281,283
374	27		ESI+:281,283
375	27		ESI+: 389,391
376	13		ESI+: 466
377	13		ESI+: 372

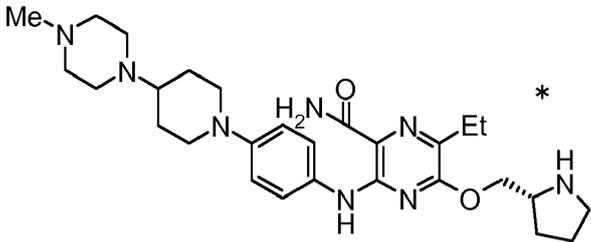
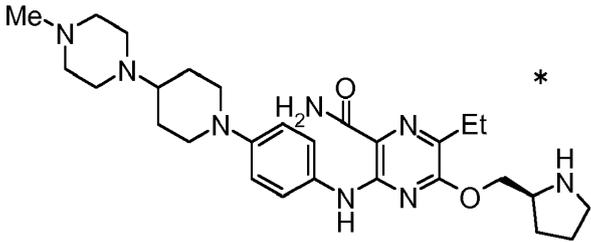
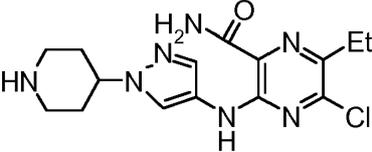
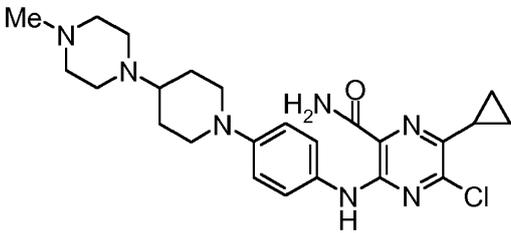
[Tabla 76]

EjP	PSyn	Estr	Datos
378	13		ESI+: 372
379	13		ESI+: 462
380	380		ESI+: 556,558
381	381		ESI+: 586
382	27		ESI+: 450,452

[Tabla 77]

EjP	PSyn	Estr	Datos
383	383		ESI-:231
384	384		ESI+: 613
385	384		ESI+: 613
386	386		EI+:231,233

[Tabla 78]

EjP	PSyn	Estr	Datos
387	387		ESI+: 523
388	387		ESI+: 523
389	389		ESI+: 350,352
390	27		ESI+: 470,472
391	391		ESI+: 503

[Tabla 79]

EjP	PSyn	Estr	Datos
392	392		ESI+: 432,434
393	384		ESI+: 663
394	392		ESI+: 414,416
395	395		ESI+: 408,410
396	13		ESI+: 523

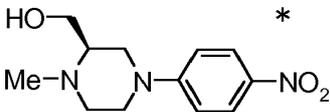
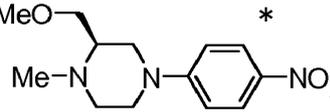
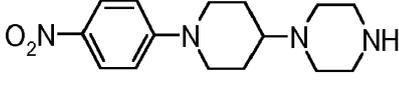
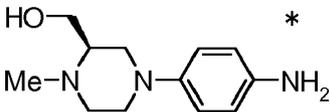
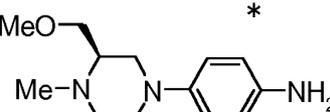
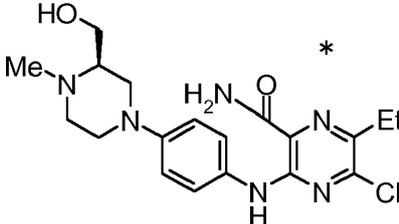
[Tabla 80]

EjP	PSyn	Estr	Datos
397	13		ESI+: 541
398	13		ESI+: 505
399	13		ESI+: 523
400	13		ESI+: 499
401	13		ESI+: 517
402	7		ESI+: 473

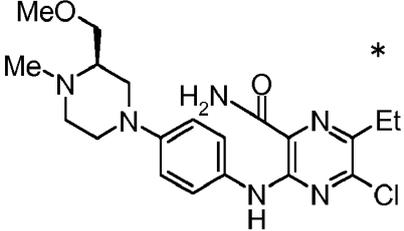
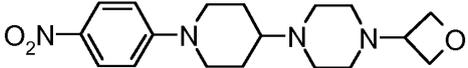
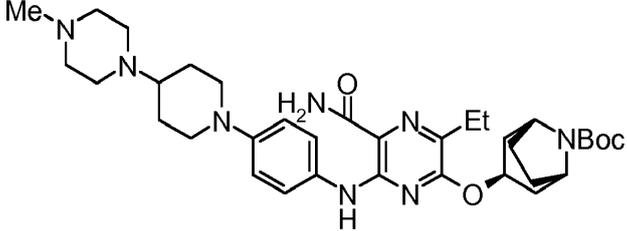
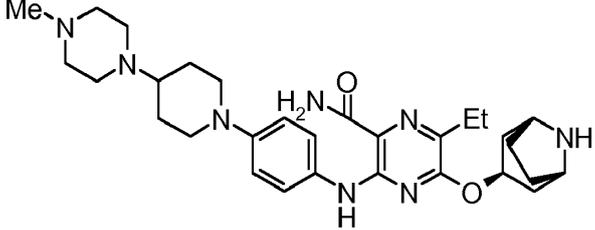
[Tabla 81]

EjP	PSyn	Estr	Datos
403	403		ESI+: 621
404	34		ESI+: 521
405	405		ESI+: 483
406	406		ESI+:245
407	407		ESI+:145

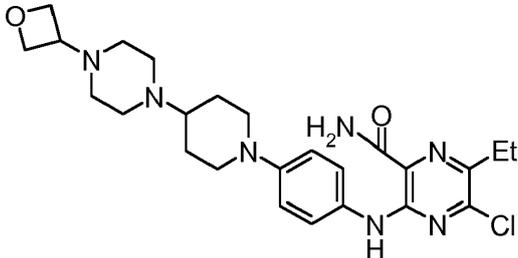
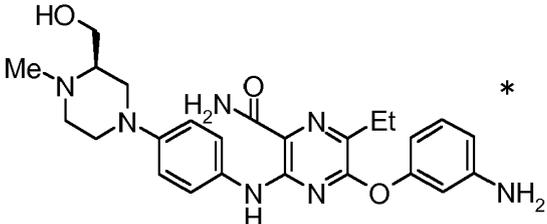
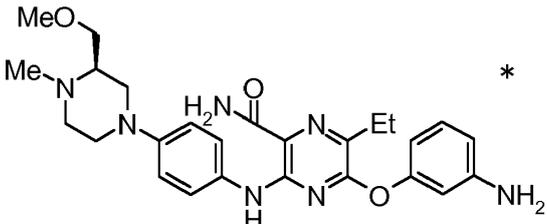
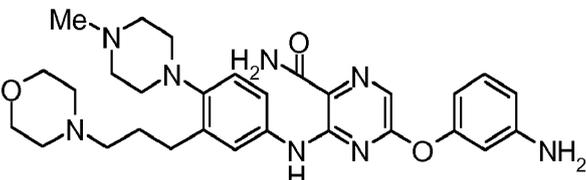
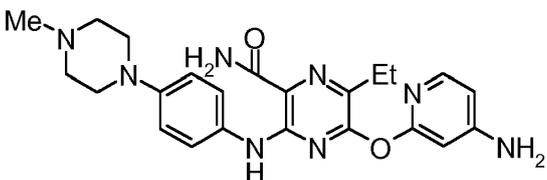
[Tabla 82]

EjP	PSyn	Estr	Datos
408	358	 <chem>CN1CC(CO)N1c2ccc([N+](=O)[O-])cc2</chem>	ESI+:252
409	358	 <chem>CN1CC(COC)N1c2ccc([N+](=O)[O-])cc2</chem>	ESI+:266
410	410	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc([N+](=O)[O-])cc2</chem> HCl	ESI+:291
411	42	 <chem>CN1CC(CO)N1c2ccc(N)cc2</chem>	ESI+:222
412	42	 <chem>CN1CC(COC)N1c2ccc(N)cc2</chem>	ESI+:236
413	27	 <chem>CN1CC(CO)N1c2ccc(NC(=O)c3nc(Cl)c(Cl)c3)cc2</chem>	ESI+: 405,407

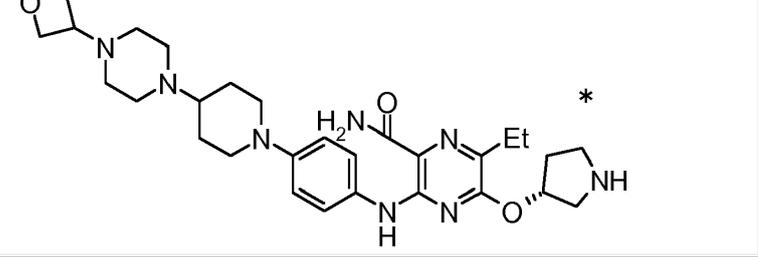
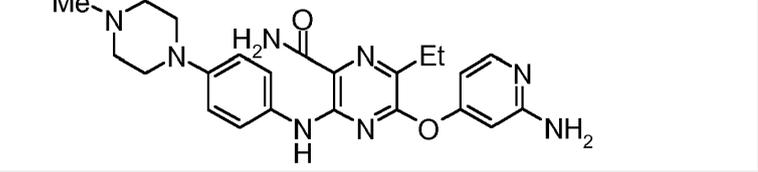
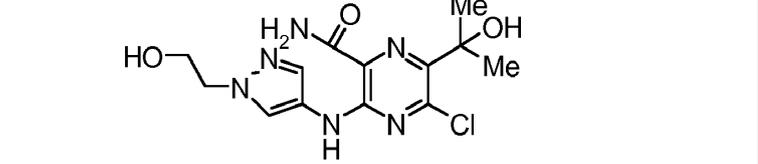
[Tabla 83]

EjP	PSyn	Estr	Datos
414	27		ESI+: 419,421
415	415		ESI+: 347
416	384		ESI+: 649
417	34		ESI+: 549
418	42		ESI+: 317

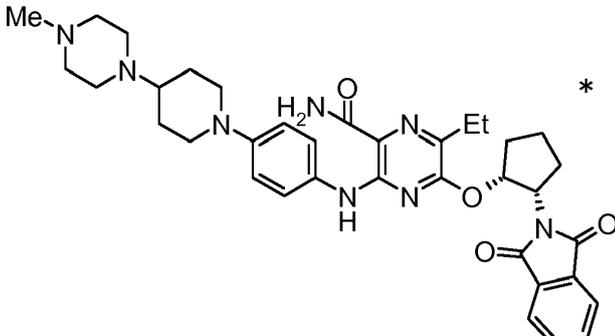
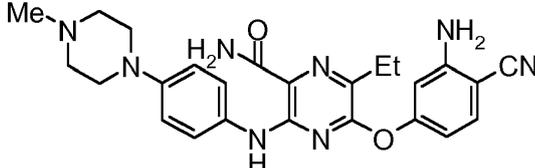
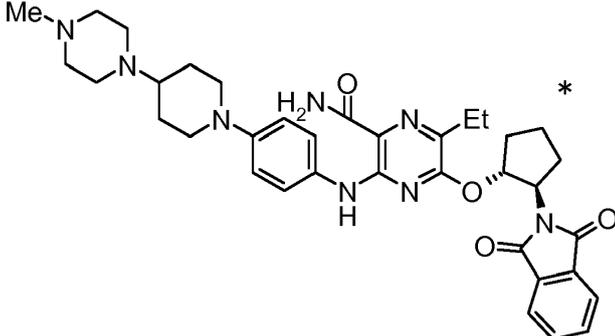
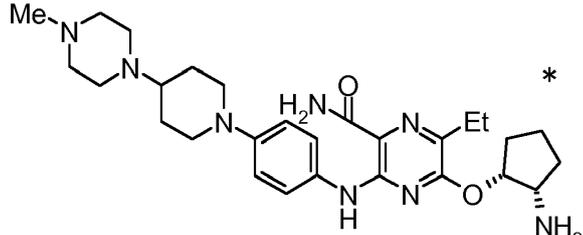
[Tabla 84]

EjP	PSyn	Estr	Datos
419	27		ESI+: 500,502
420	13		ESI+: 478
421	13		ESI+: 492
422	422		ESI+: 547
423	427		ESI+: 449

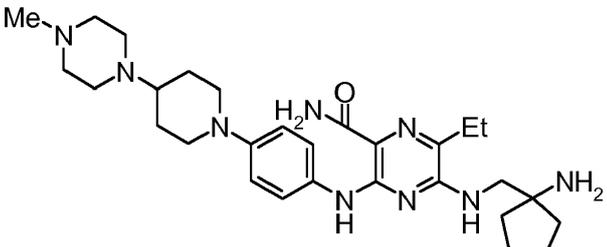
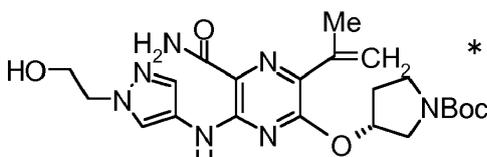
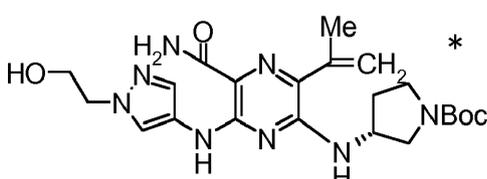
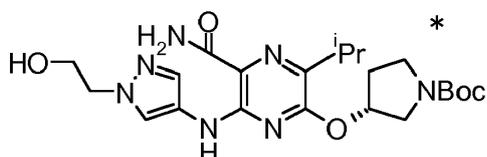
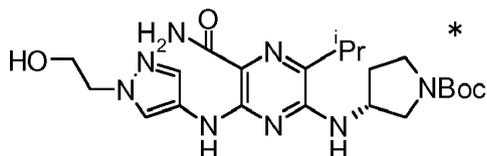
[Tabla 85]

EjP	PSyn	Estr	Datos
424	384		ESI+: 651
425	34		ESI+: 551
426	13		ESI+: 473
427	427		ESI+: 449
428	428		ESI+: 341,343

[Tabla 86]

EjP	PSyn	Estr	Datos
429	384		ESI+: 653
430	13		ESI+: 473
431	384		ESI+: 653
432	432		ESI+: 523

[Tabla 87]

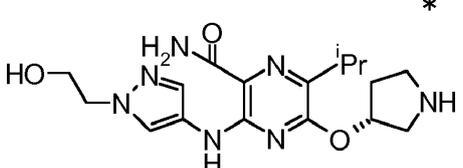
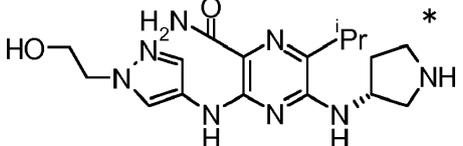
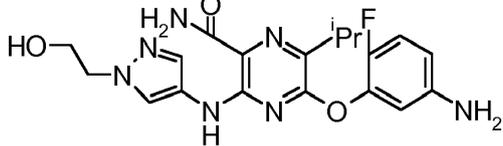
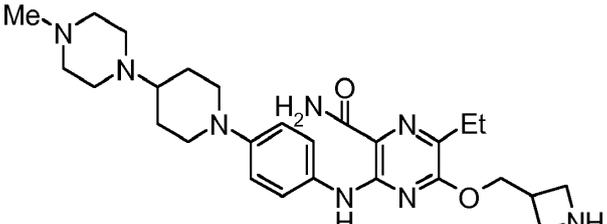
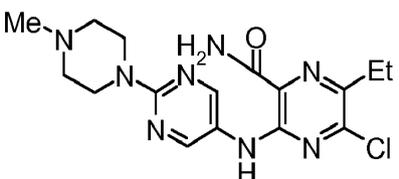
EjP	PSyn	Estr	Datos
433	198		ESI+: 536
434	32		ESI+: 474
435	435		ESI+: 473
436	35		ESI+: 476
437	35		ESI+: 475

[Tabla 88]

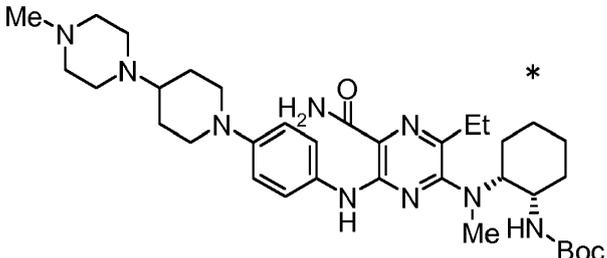
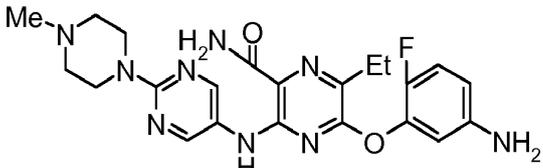
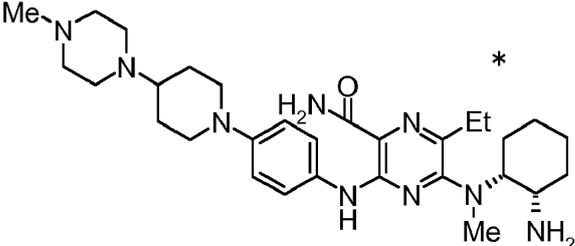
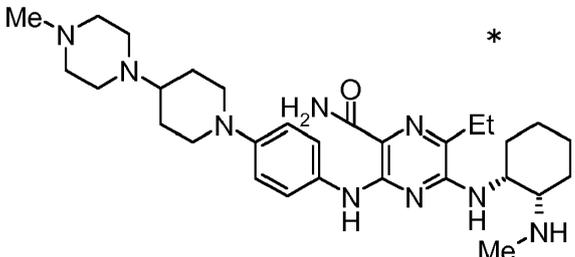
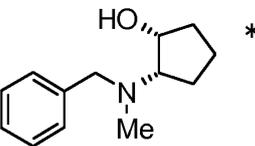
EjP	PSyn	Estr	Datos
438	438		ESI+: 432
439	384		ESI+: 609
440	432		ESI+: 523
441	441		ESI+: 414
442	442		APCI/ESI +:229

ES 2 613 399 T3

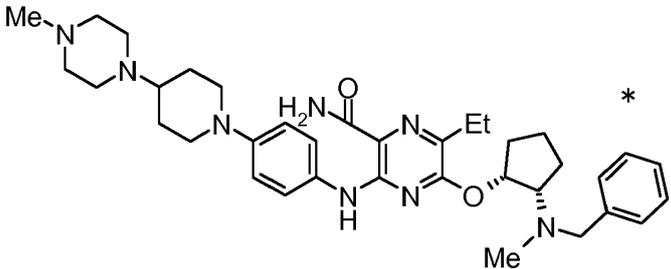
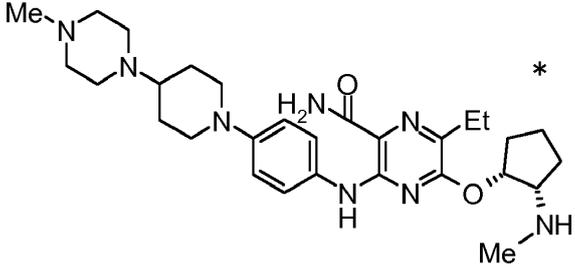
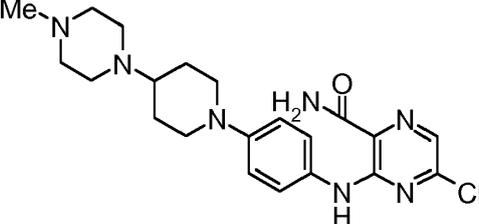
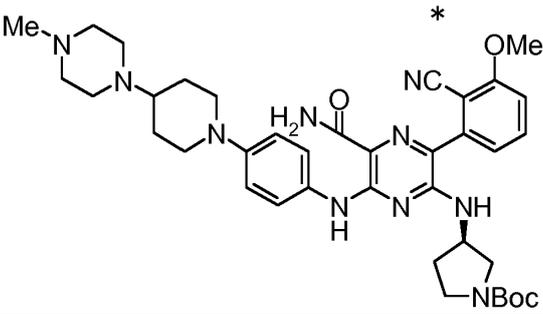
[Tabla 89]

EjP	PSyn	Estr	Datos
443	34		ESI+: 376
444	34		ESI+: 375
445	35		ESI+: 416
446	34		ESI+: 509
447	27		ESI+: 377,379

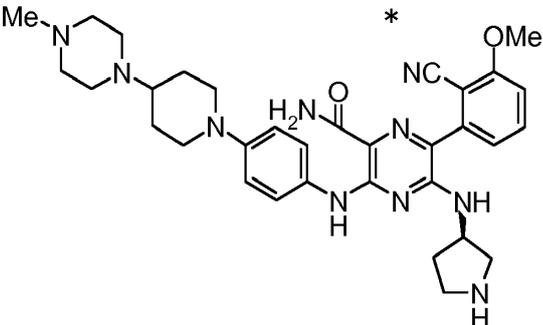
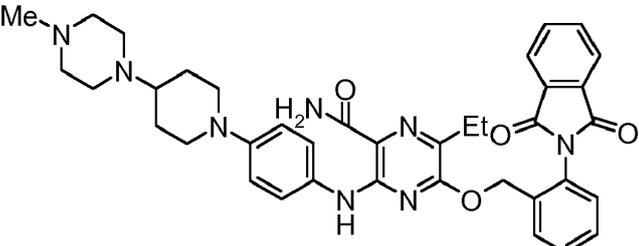
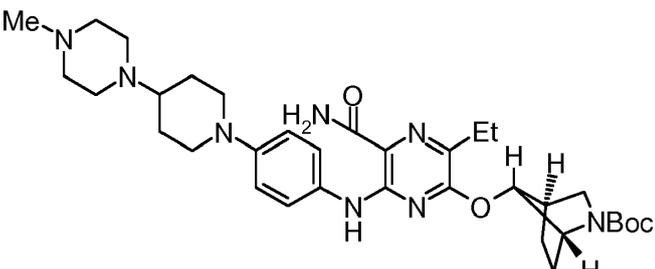
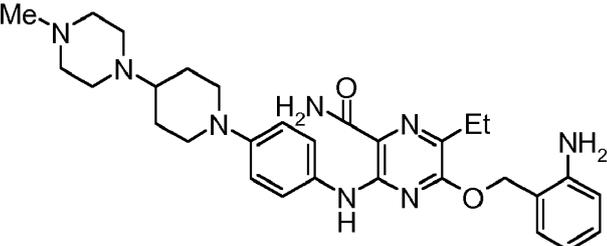
[Tabla 90]

EjP	PSyn	Estr	Datos
448	318		APCI/ESI +: 650
449	13		ESI+: 468
450	34		ESI+: 550
451	451		APCI/ESI +: 550
452	452		ESI+:206

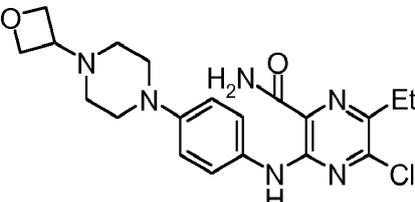
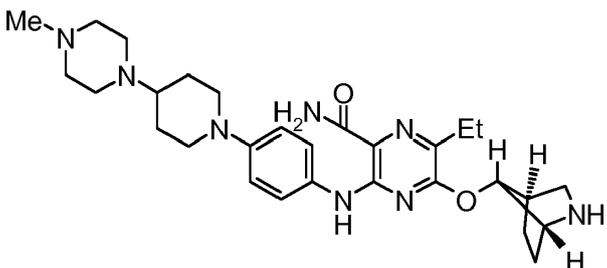
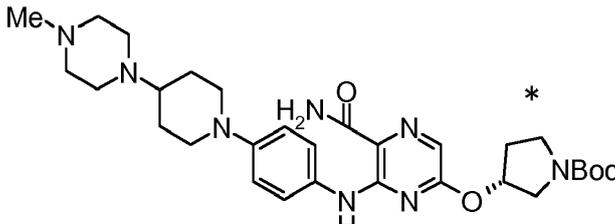
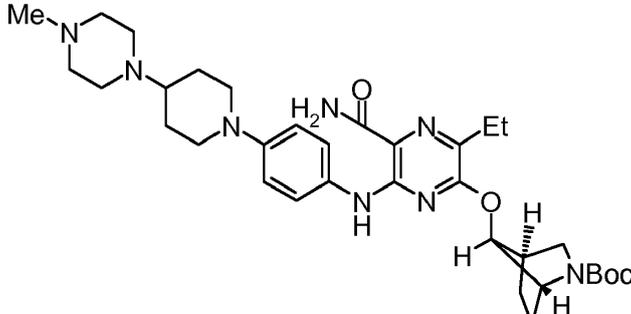
[Tabla 91]

EjP	PSyn	Estr	Datos
453	384		ESI+: 627
454	387		ESI+: 537
455	27		ESI+: 430,432
456	456		ESI+: 711

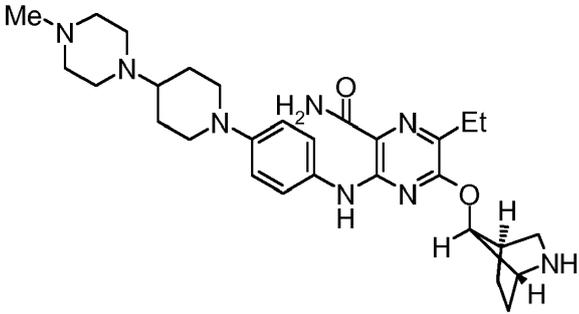
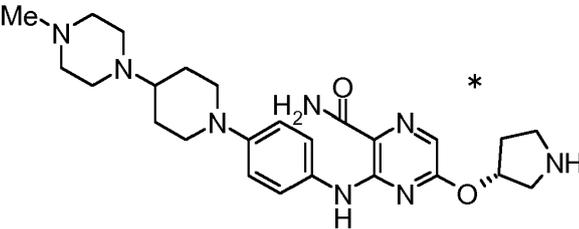
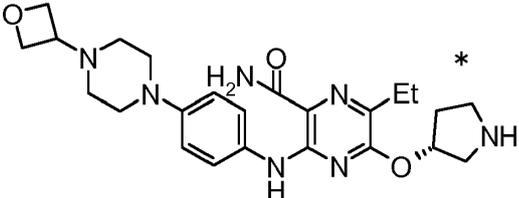
[Tabla 92]

EjP	PSyn	Estr	Datos
457	34		ESI+: 611
458	384		ESI+: 675
459	384		ESI+: 635
460	460		ESI+: 545

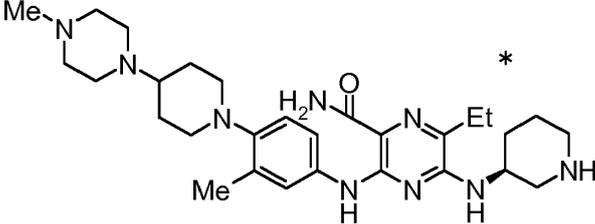
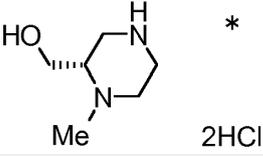
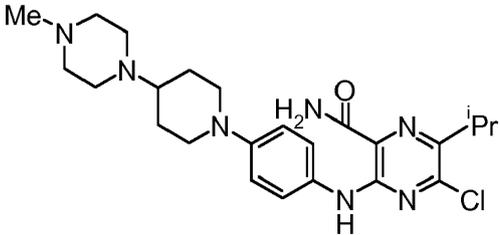
[Tabla 93]

EjP	PSyn	Estr	Datos
461	27		ESI+: 417,419
462	34		ESI+: 535
463	403		ESI+: 581
464	384		ESI+: 635

[Tabla 94]

EjP	PSyn	Estr	Datos
465	34		ESI+: 535
466	34		ESI+: 481
467	403		ESI+: 568
468	34		ESI+: 468

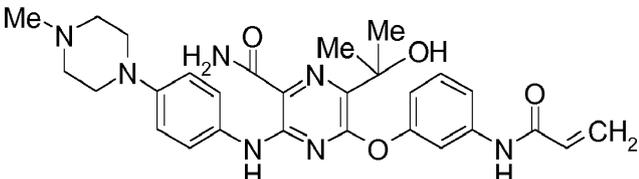
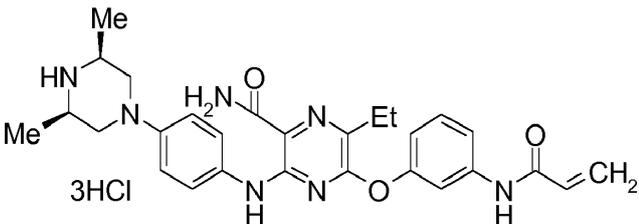
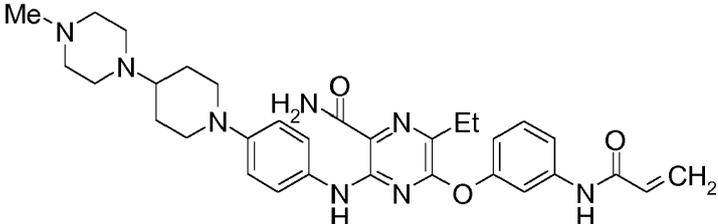
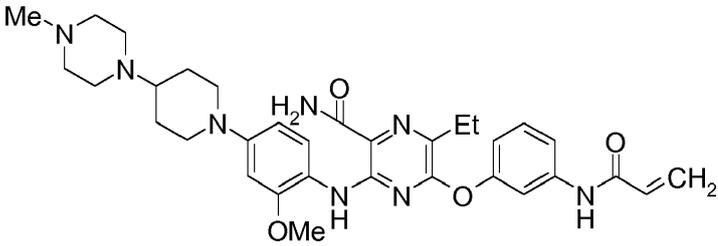
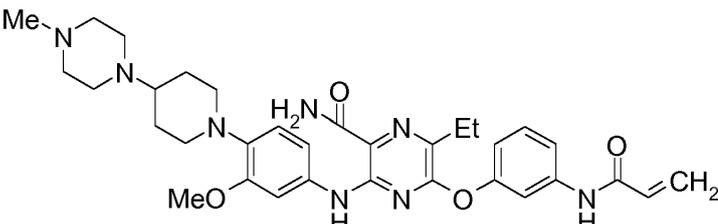
[Tabla 95]

EjP	PSyn	Estr	Datos
469	34		APCI/ESI +: 536
470	407		ESI+:131
471	471		ESI+: 472,474

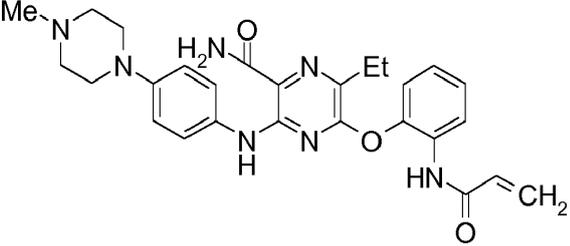
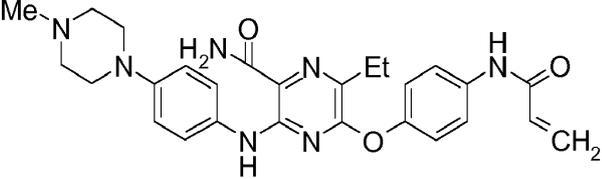
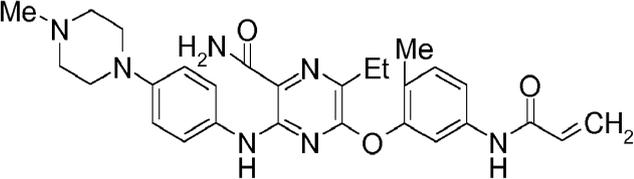
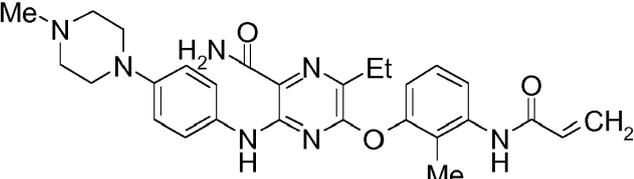
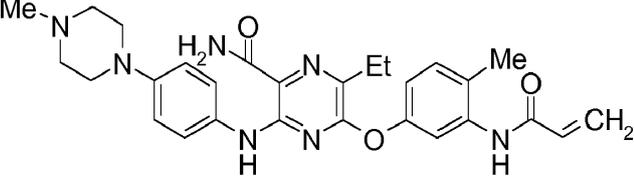
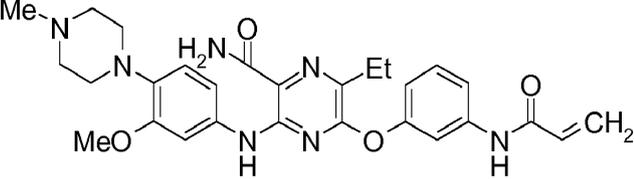
[Tabla 96]

Ej	Estr
1	
C2	
C3	
C4	
C5	
6	

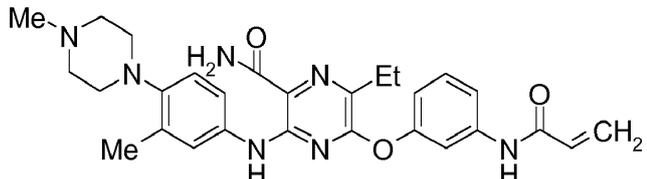
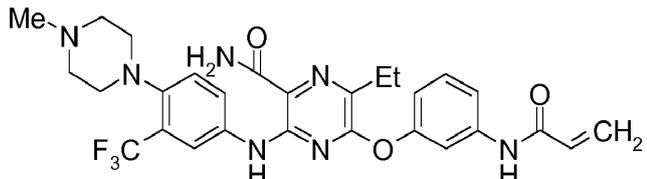
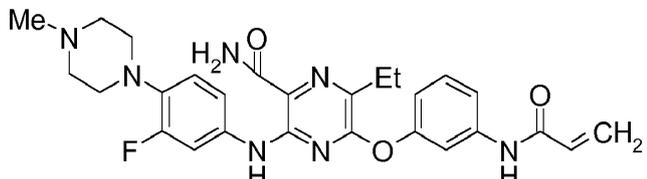
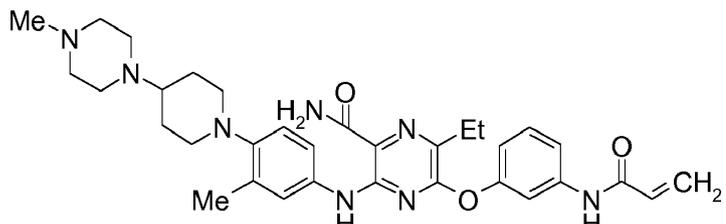
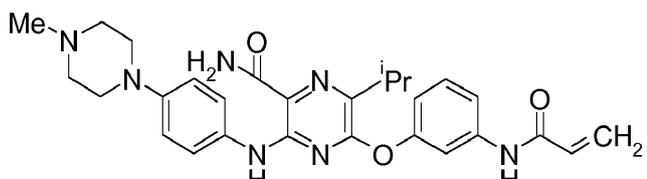
[Tabla 97]

Ej	Estr
C7	
8	
9	
10	
11	

[Tabla 98]

Ej	Estr
12	
13	
14	
15	
16	
17	

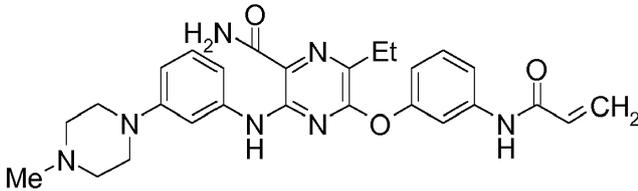
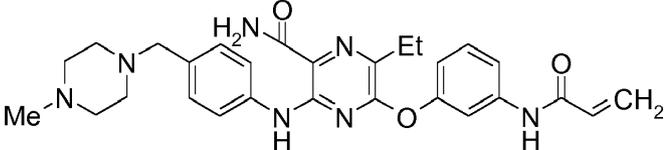
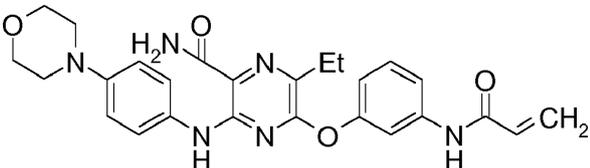
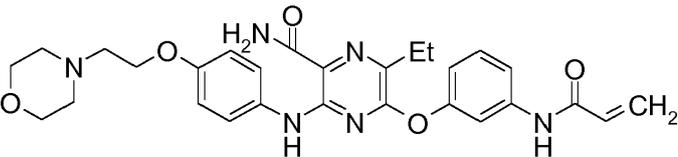
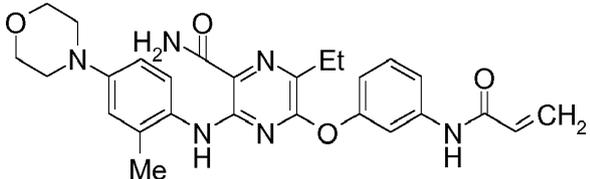
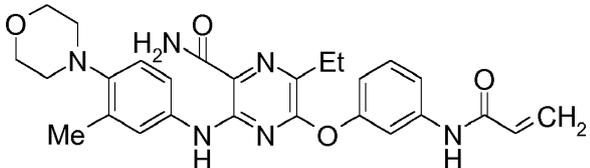
[Tabla 99]

Ej	Estr
18	
19	
20	
21	
22	

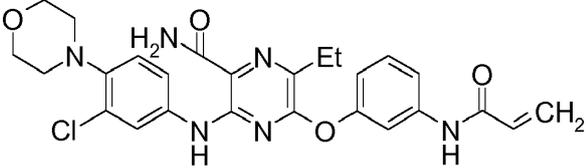
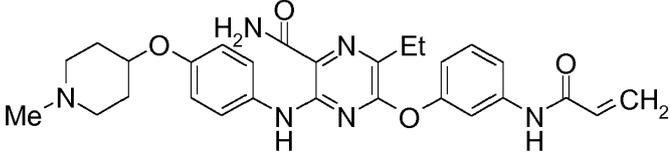
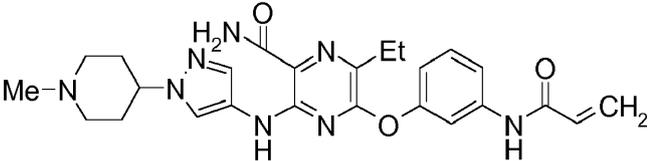
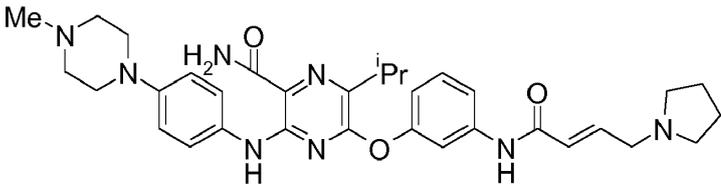
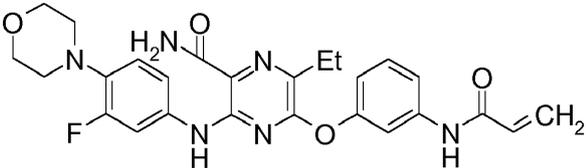
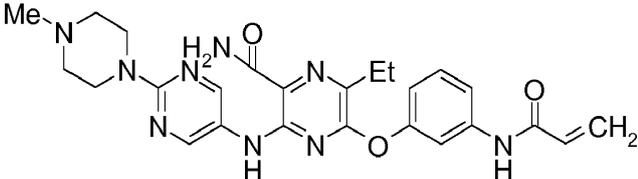
[Tabla 100]

Ej	Estr
23	
24	
25	
26	
27	

[Tabla 101]

Ej	Estr
28	
C29	
C30	
C31	
C32	
C33	

[Tabla 102]

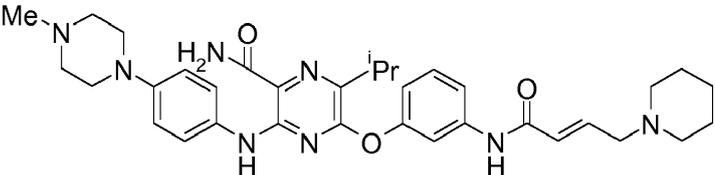
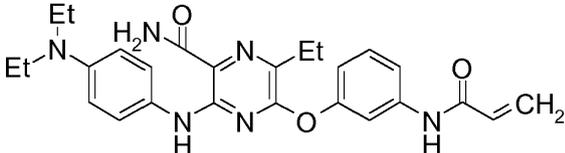
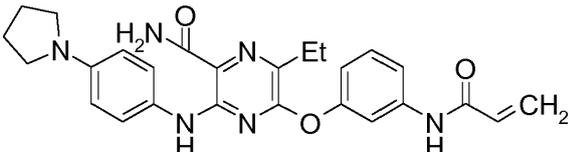
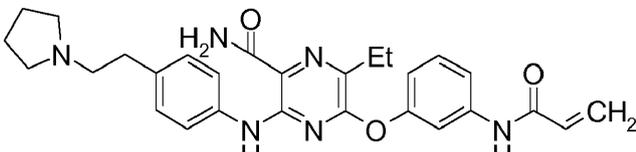
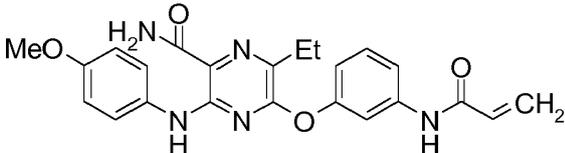
Ej	Estr
C34	
C35	
36	
C37	
C38	
39	

ES 2 613 399 T3

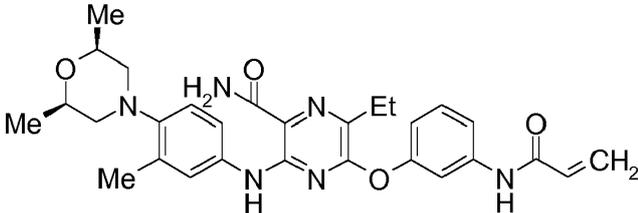
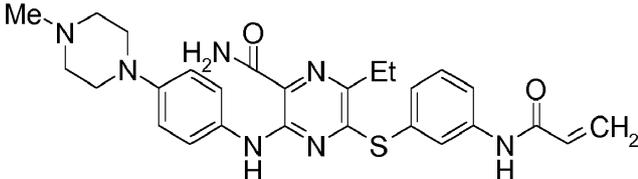
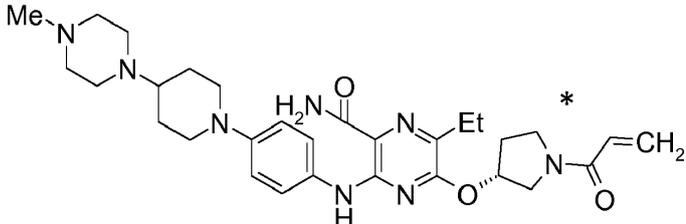
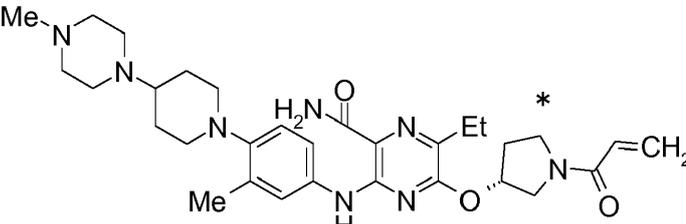
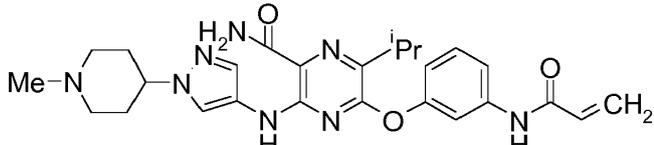
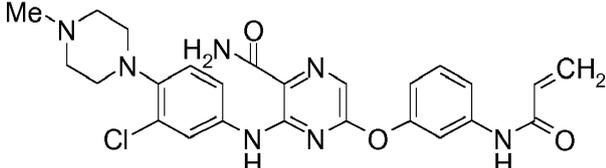
[Tabla 103]

Ej	Estr
40	
C41	
42	
43	
C44	
C45	

[Tabla 104]

Ej	Estr
C46	
C47	
C48	
C49	
C50	
C51	

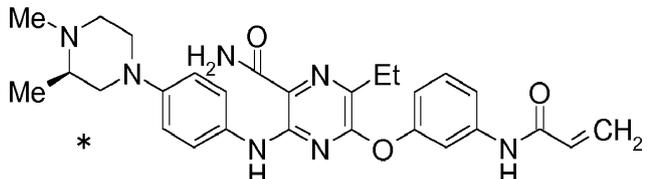
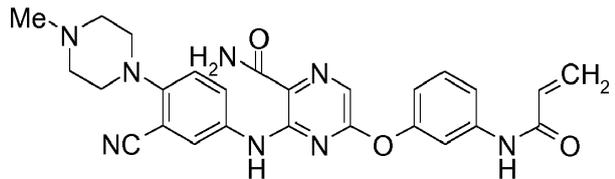
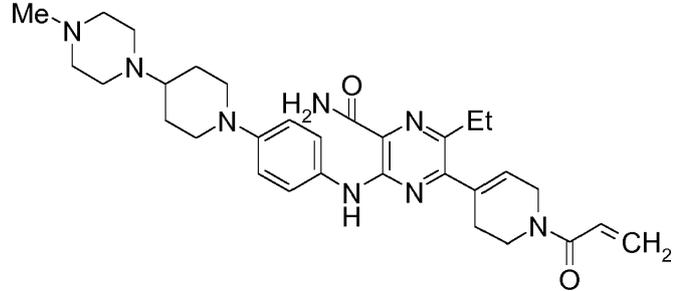
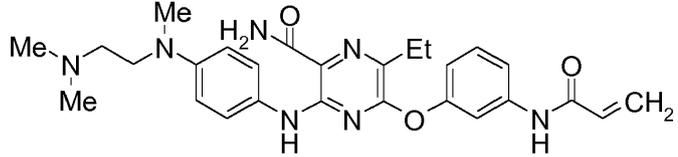
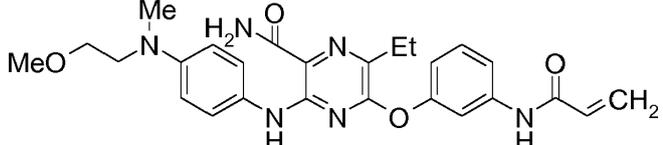
[Tabla 105]

Ej	Estr
C52	
C53	
54	
55	
56	
57	

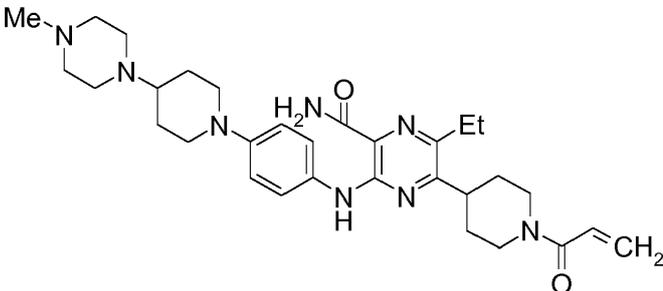
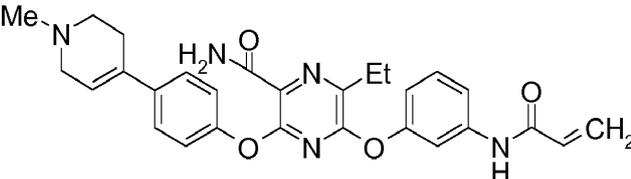
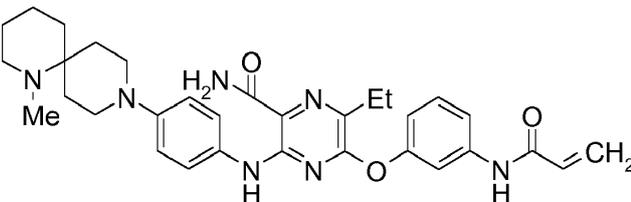
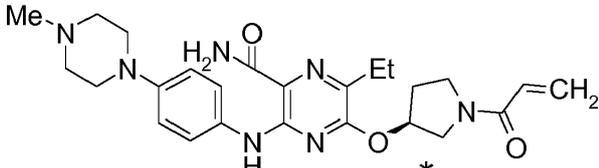
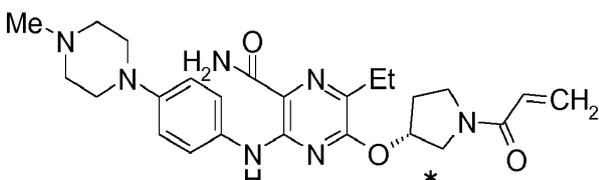
[Tabla 106]

Ej	Estr
58	
C59	
C60	
61	
C62	
63	

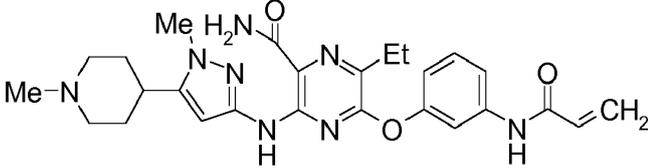
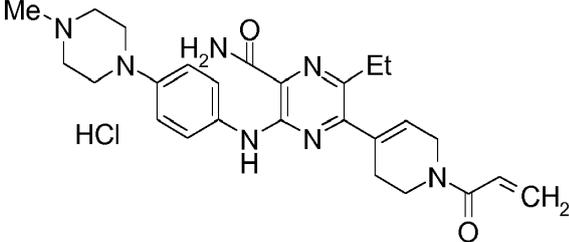
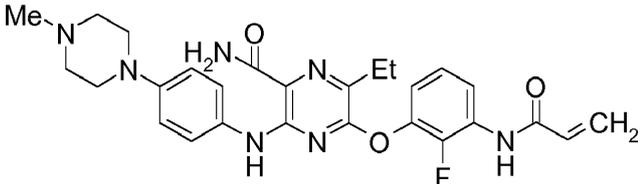
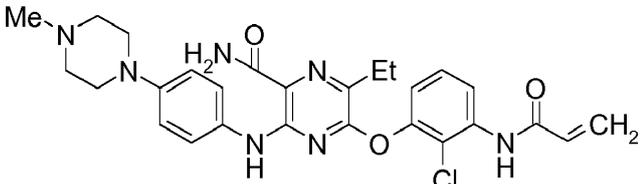
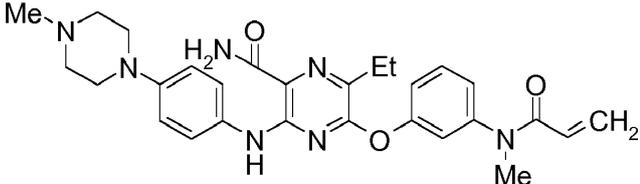
[Tabla 107]

Ej	Estr
64	
C65	
66	
C67	
C68	

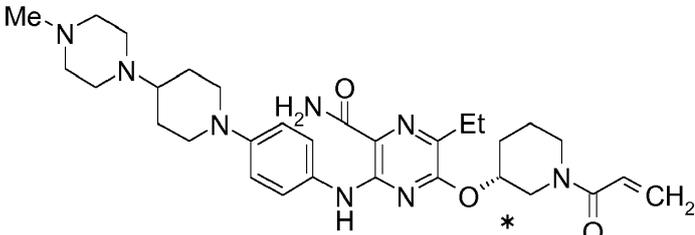
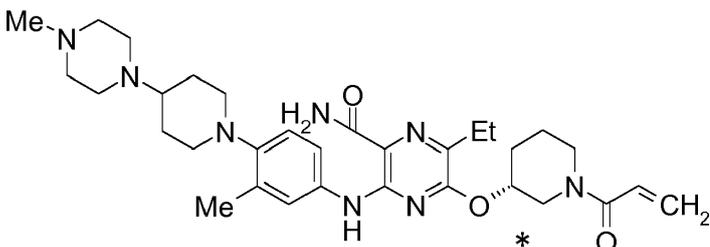
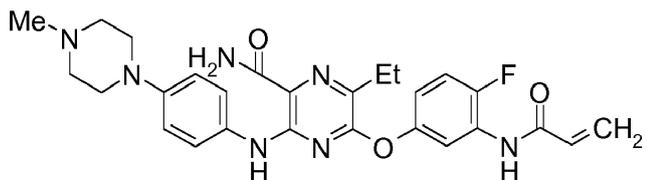
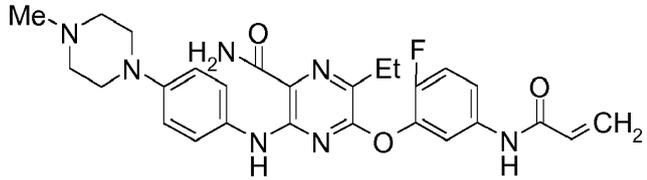
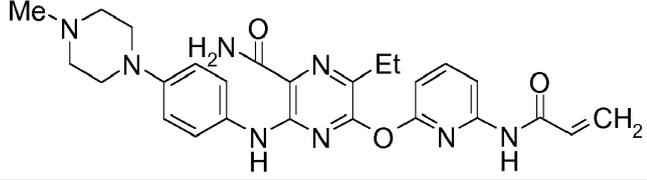
[Tabla 108]

Ej	Estr
69	
C70	
C71	
72	
73	

[Tabla 109]

Ej	Estr
74	
75	
76	
77	
78	

[Tabla 110]

Ej	Estr
79	
80	
81	
82	
83	

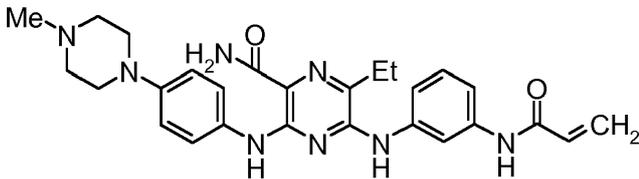
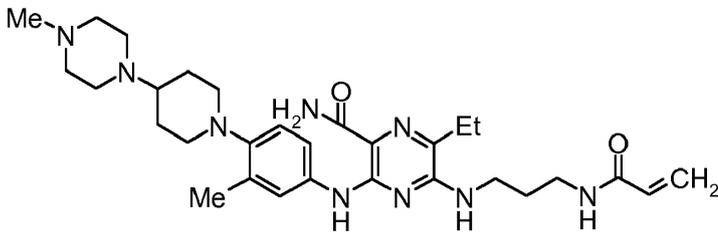
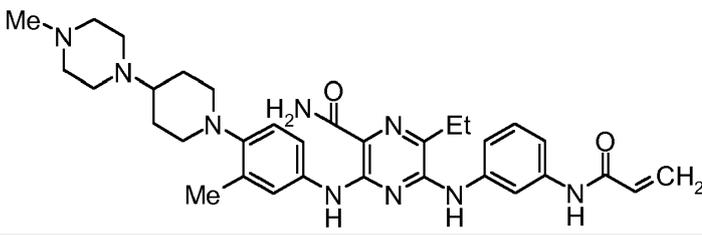
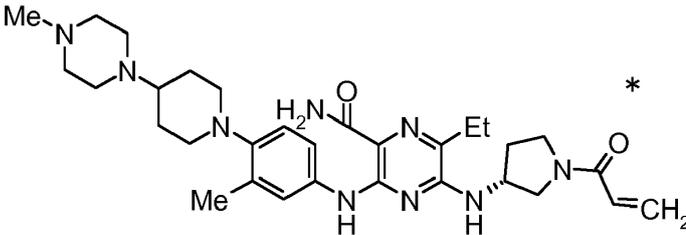
[Tabla 111]

Ej	Estr
84	
85	
C86	
87	
C88	
89	

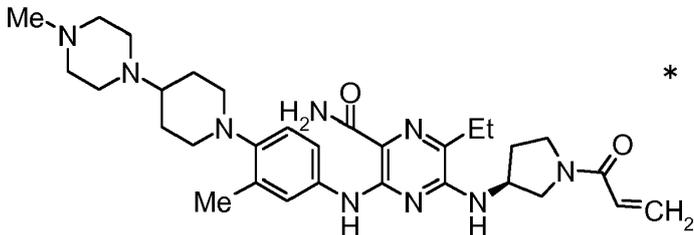
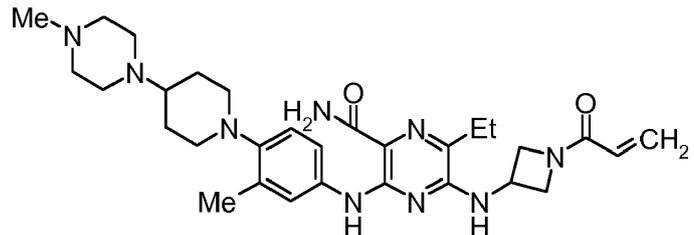
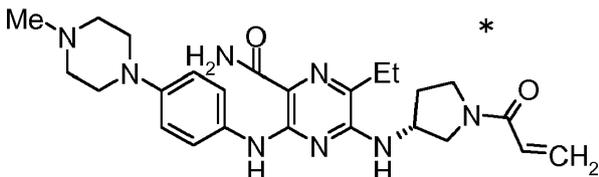
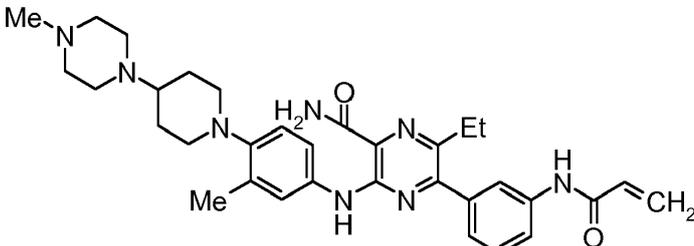
[Tabla 112]

Ej	Estr
90	
91	
92	
93	
C94	

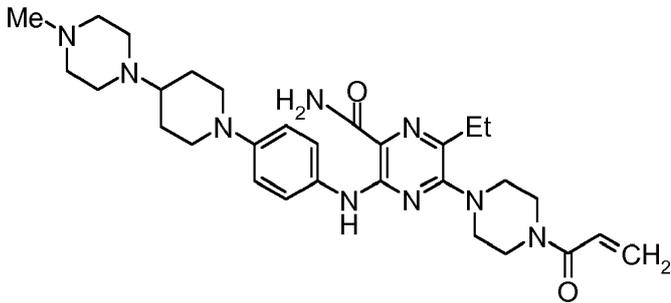
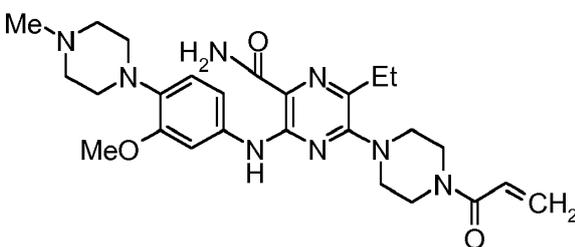
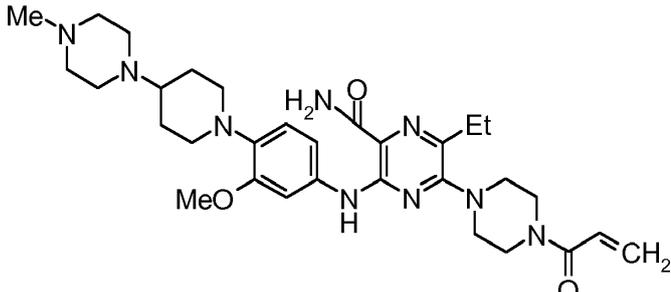
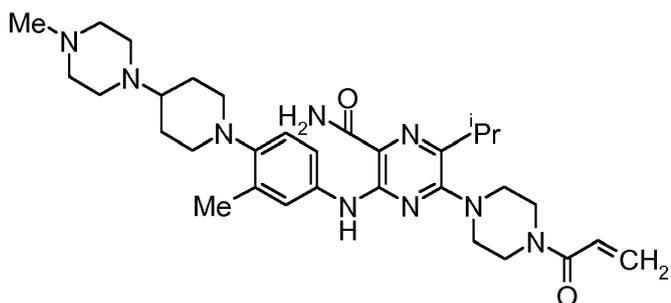
[Tabla 113]

Ej	Estr
C95	
C96	
C97	
C98	
C99	

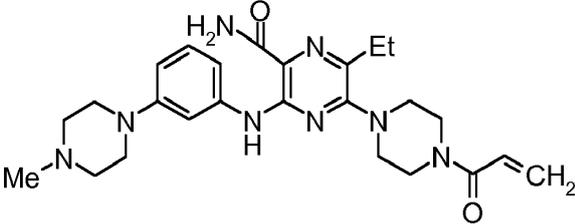
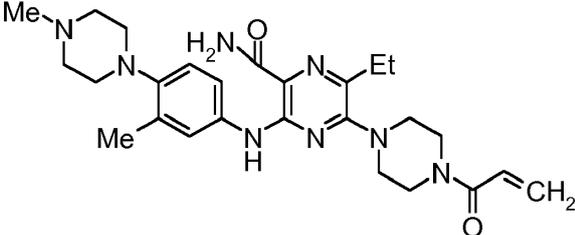
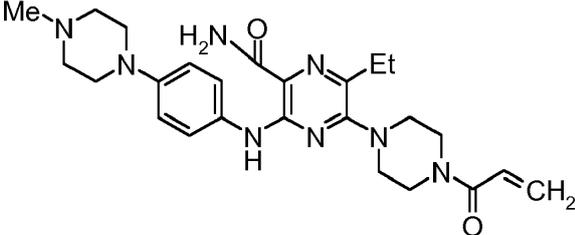
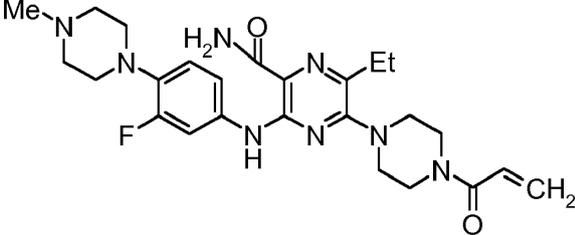
[Tabla 114]

Ej	Estr
C100	 <p>Chemical structure of compound C100: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a methyl group (Me), an ethyl group (Et), a 4-(methylamino)phenyl group, and a 2-(2-(methylamino)ethyl)ethylamino group. The core is also linked to a 2-(2-allylaminoethyl)ethylamino group. An asterisk (*) is present in the upper right area of the structure.</p>
C101	 <p>Chemical structure of compound C101: Similar to C100, but the 2-(2-allylaminoethyl)ethylamino group is replaced by a 2-allylaminoethyl group.</p>
C102	 <p>Chemical structure of compound C102: Similar to C100, but the 2-(2-allylaminoethyl)ethylamino group is replaced by a 2-allylaminoethyl group, and the 4-(methylamino)phenyl group is in the para position. An asterisk (*) is present in the upper right area of the structure.</p>
103	 <p>Chemical structure of compound 103: Similar to C100, but the 2-(2-allylaminoethyl)ethylamino group is replaced by a 2-allylaminoethyl group, and the 4-(methylamino)phenyl group is in the para position.</p>

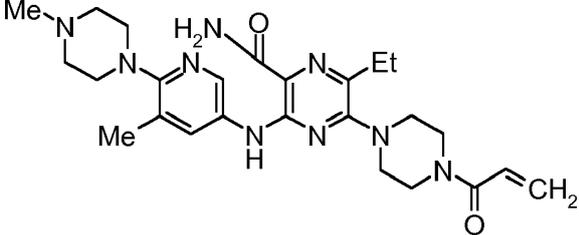
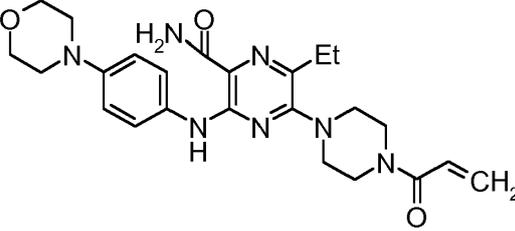
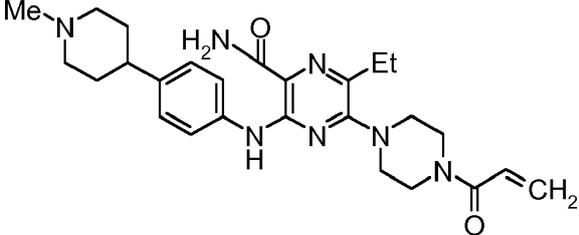
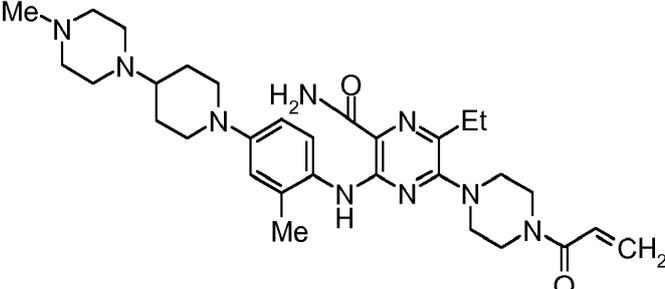
[Tabla 115]

Ej	Estr
104	
105	
106	
107	

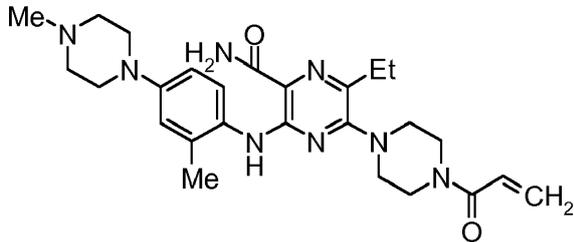
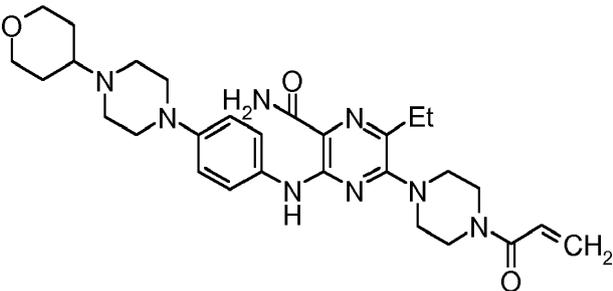
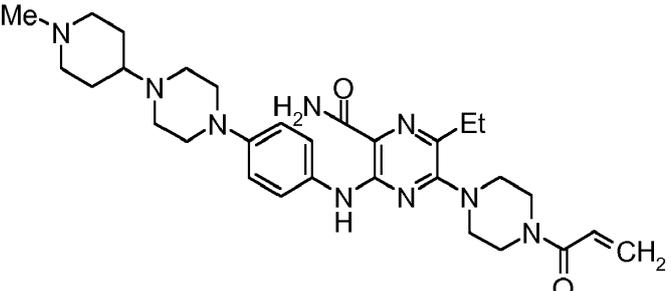
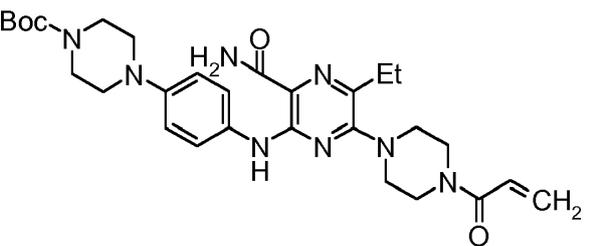
[Tabla 116]

Ej	Estr
108	
109	
110	
111	

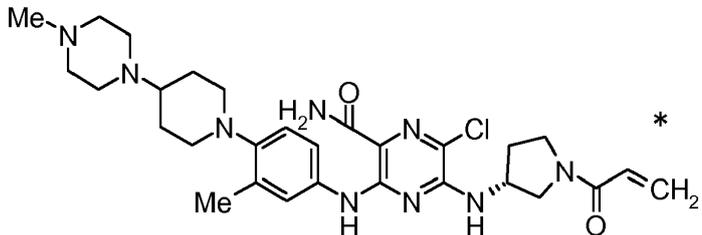
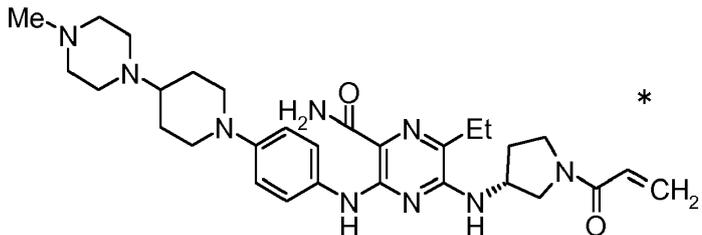
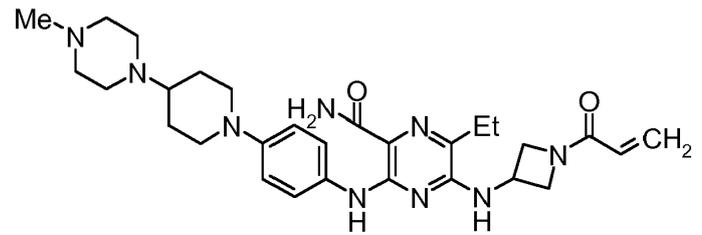
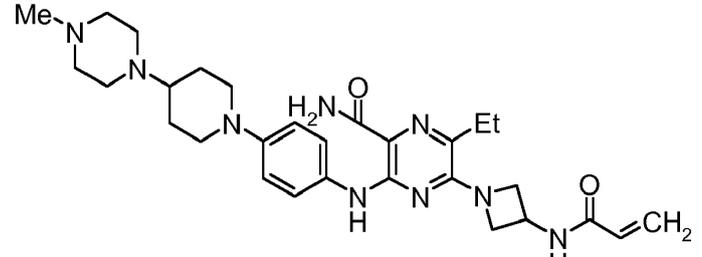
[Tabla 117]

Ej	Estr
C112	
C113	
114	
115	

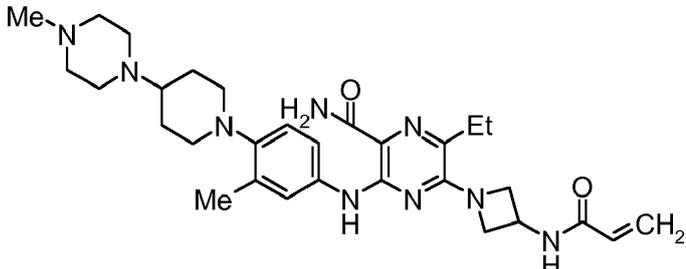
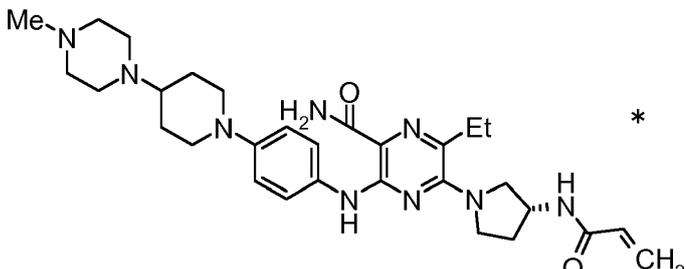
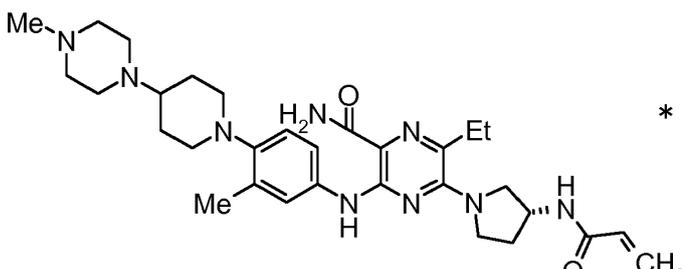
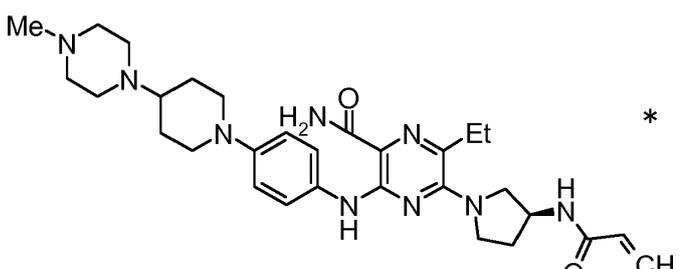
[Tabla 118]

Ej	Estr
116	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C(=O)Nc3cc(C)c(N4CCN(C)CC4)cc3C(=O)N5CCN(C)CC5C=O</chem>
C117	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C(=O)Nc3ccc(N4CCN(C)CC4)cc3C(=O)N5CCN(C)CC5C=O</chem>
118	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C(=O)Nc3cc(N4CCN(C)CC4)cc3C(=O)N5CCN(C)CC5C=O</chem>
C119	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN2C(=O)Nc3ccc(N4CCN(C)CC4)cc3C(=O)N5CCN(C)CC5C=O</chem>

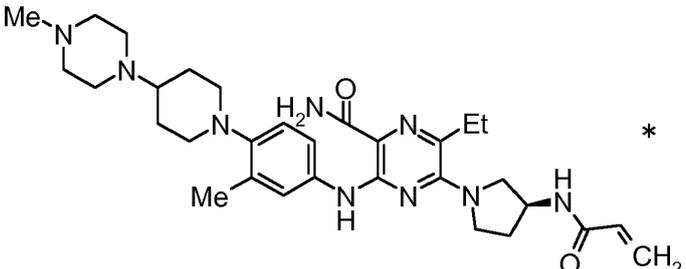
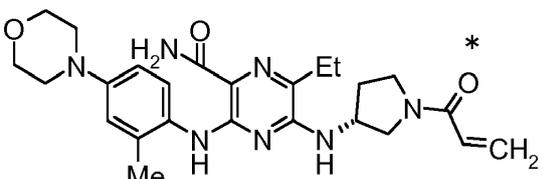
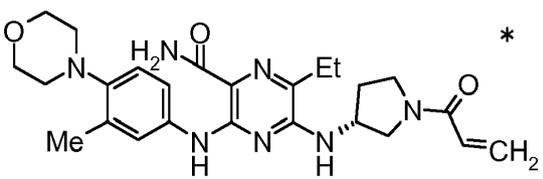
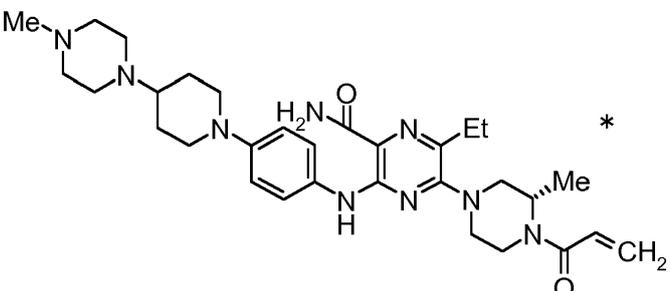
[Tabla 119]

Ej	Estr
C120	 <p>Chemical structure of compound C120: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a methylamino group, a chlorine atom, and a 1-(2-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-1-yl)phenyl)ethylamino group. The core is also substituted with a 1-(2-(prop-1-en-1-yl)amino)ethylamino group. An asterisk (*) is present to the right of the structure.</p>
C121	 <p>Chemical structure of compound C121: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a methylamino group, an ethyl group, and a 1-(2-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-1-yl)phenyl)ethylamino group. The core is also substituted with a 1-(2-(prop-1-en-1-yl)amino)ethylamino group. An asterisk (*) is present to the right of the structure.</p>
C122	 <p>Chemical structure of compound C122: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a methylamino group, an ethyl group, and a 1-(2-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-1-yl)phenyl)ethylamino group. The core is also substituted with a 1-(2-(prop-1-en-1-yl)amino)ethylamino group.</p>
123	 <p>Chemical structure of compound 123: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a methylamino group, an ethyl group, and a 1-(2-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-1-yl)phenyl)ethylamino group. The core is also substituted with a 1-(2-(prop-1-en-1-yl)amino)ethylamino group.</p>

[Tabla 120]

Ej	Estr
124	
125	
126	
127	

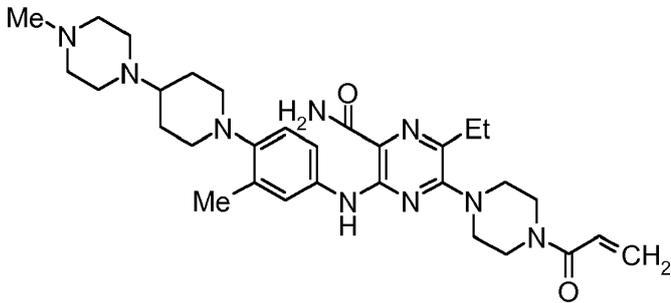
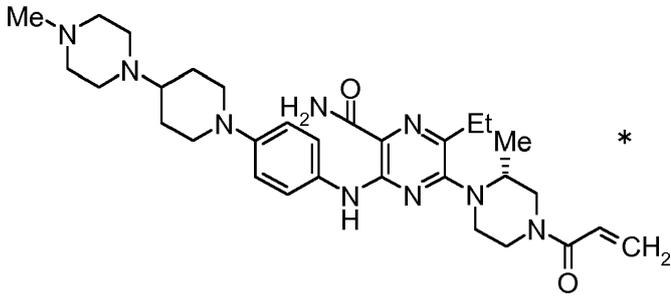
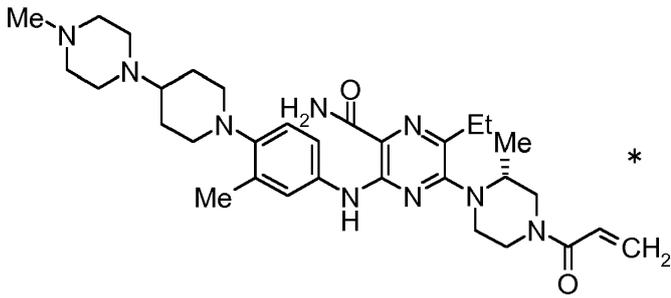
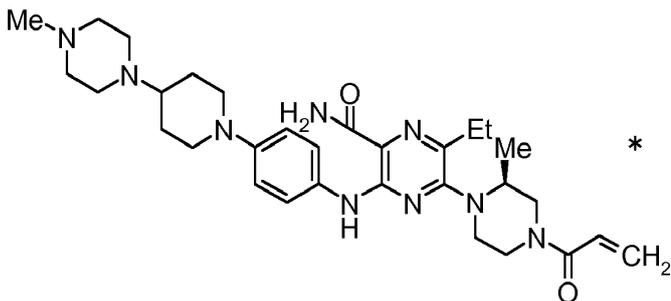
[Tabla 121]

Ej	Estr
128	
C129	
C130	
131	

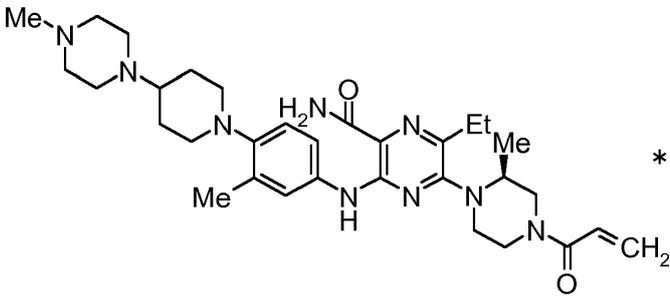
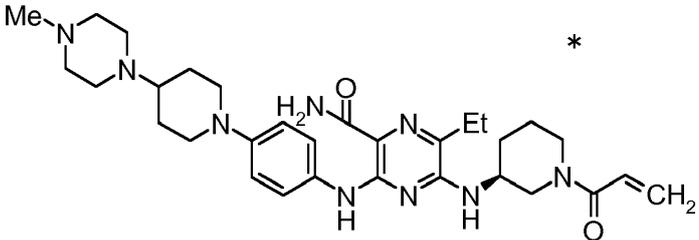
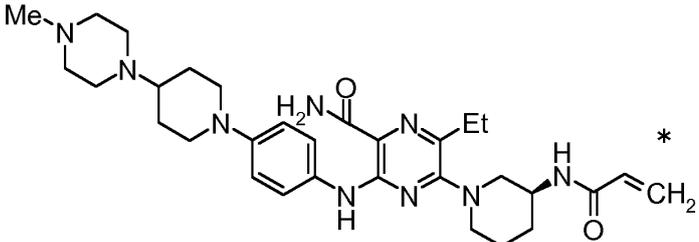
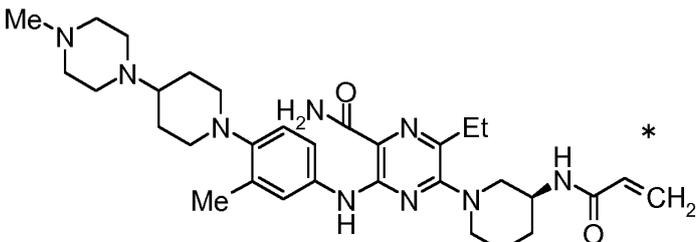
[Tabla 122]

Ej	Estr
132	
133	
134	
C135	

[Tabla 123]

Ej	Estr
136	
137	
138	
139	

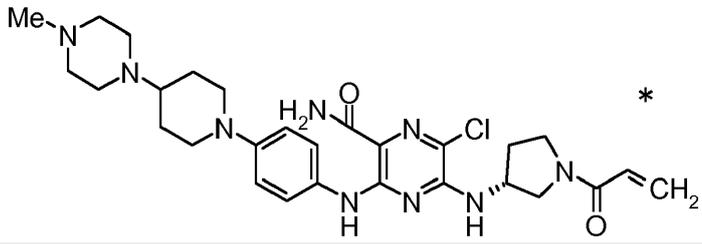
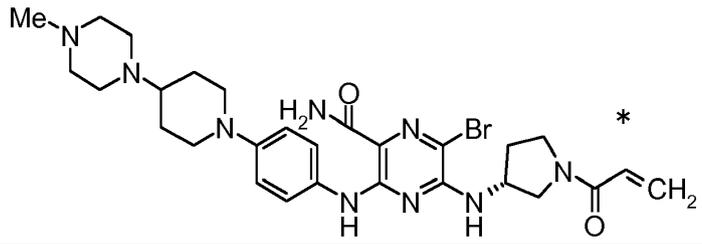
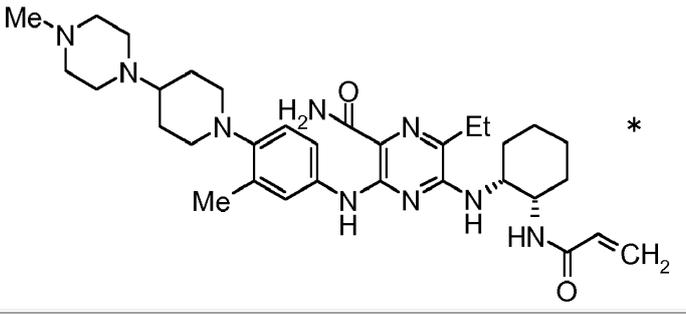
[Tabla 124]

Ej	Estr
140	
C141	
142	
143	

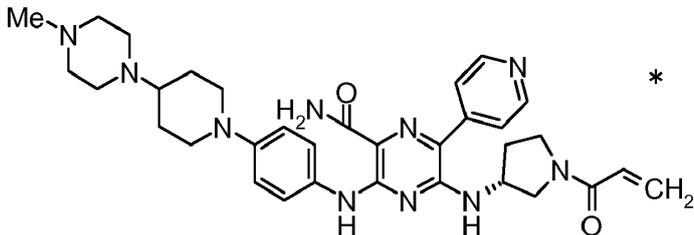
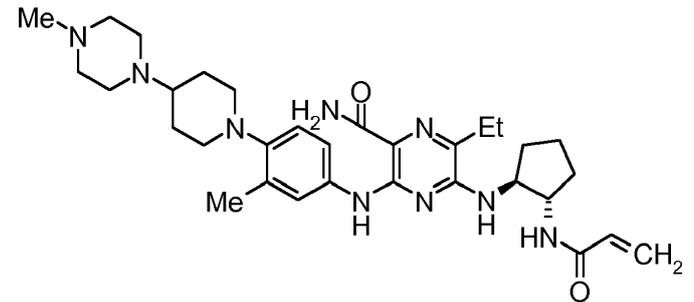
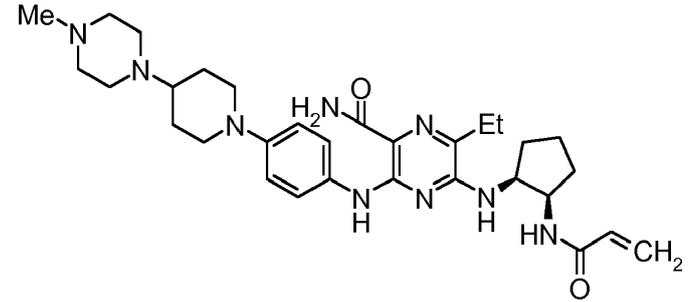
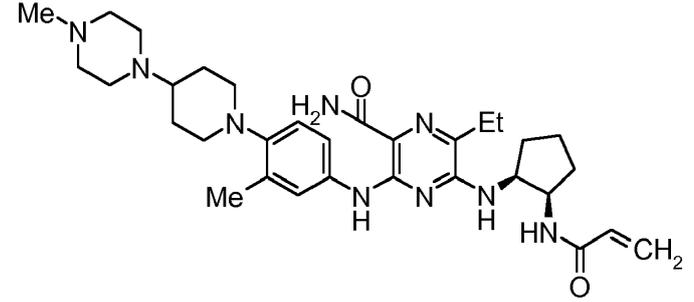
[Tabla 126]

Ej	Estr
148	
C149	
C150	
C151	

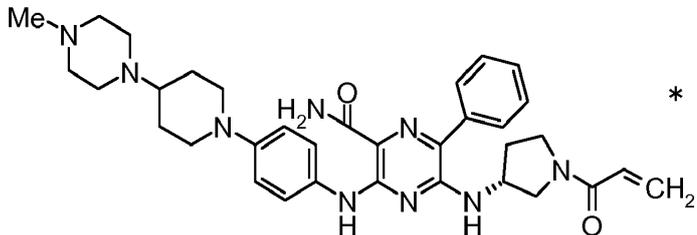
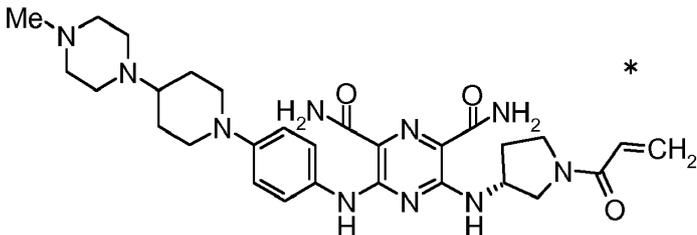
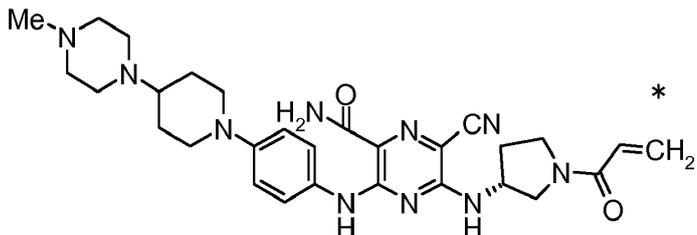
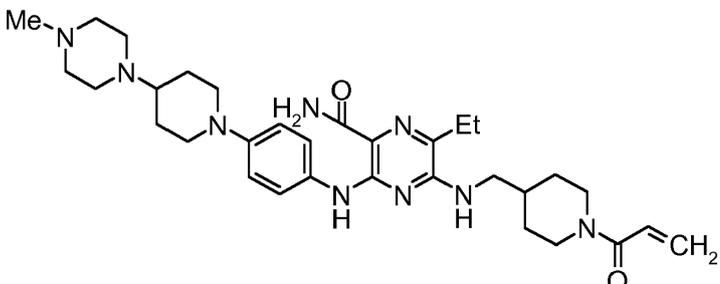
[Tabla 127]

Ej	Estr
C152	
C153	
C154	
C155	

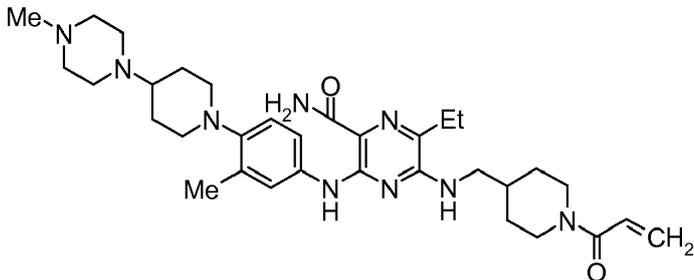
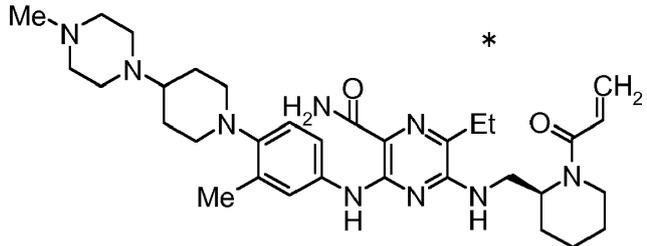
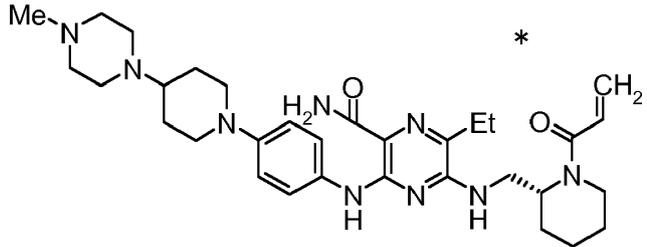
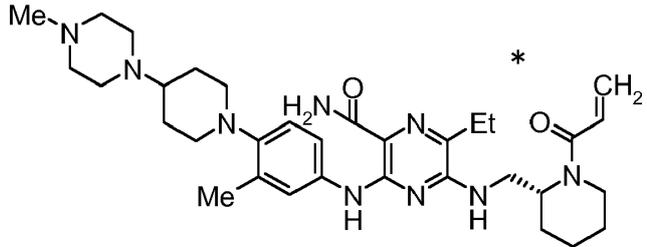
[Tabla 128]

Ej	Estr
C156	 <p>Chemical structure of C156: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl group at the 2-position, a 4-aminophenyl group at the 4-position, and a 2-pyridyl group at the 6-position. A 2-allylaminoethyl group is attached to the core via a chiral center. A methyl group is also present on the core.</p>
C157	 <p>Chemical structure of C157: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl group at the 2-position, a 3-methyl-4-aminophenyl group at the 4-position, and an ethyl group at the 6-position. A 2-allylaminoethyl group is attached to the core via a chiral center.</p>
C158	 <p>Chemical structure of C158: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl group at the 2-position, a 4-aminophenyl group at the 4-position, and an ethyl group at the 6-position. A 2-allylaminoethyl group is attached to the core via a chiral center.</p>
C159	 <p>Chemical structure of C159: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a 4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl group at the 2-position, a 3-methyl-4-aminophenyl group at the 4-position, and an ethyl group at the 6-position. A 2-allylaminoethyl group is attached to the core via a chiral center.</p>

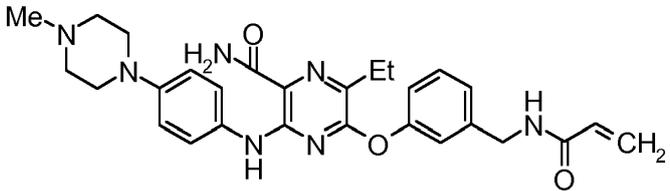
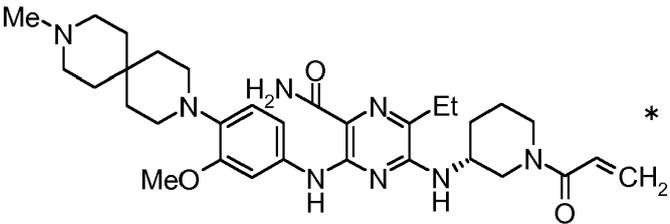
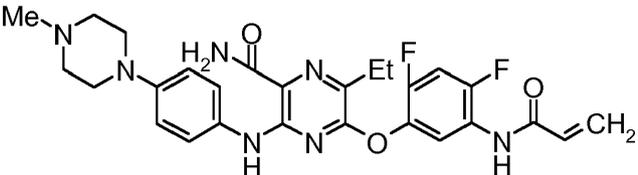
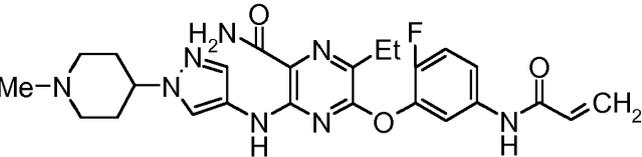
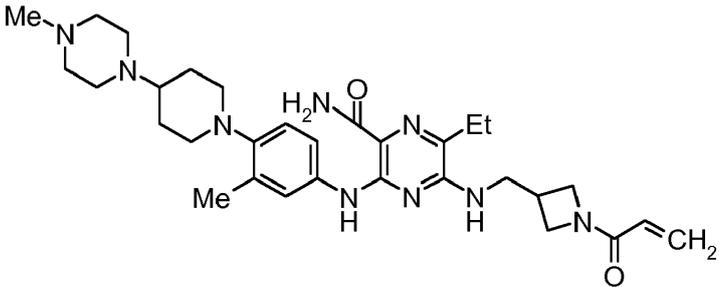
[Tabla 129]

Ej	Estr
C160	
C161	
C162	
C163	

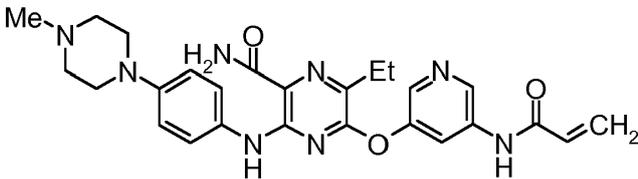
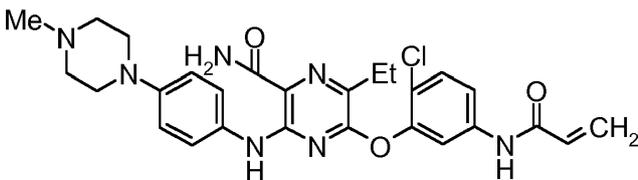
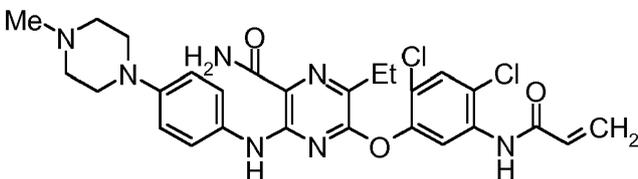
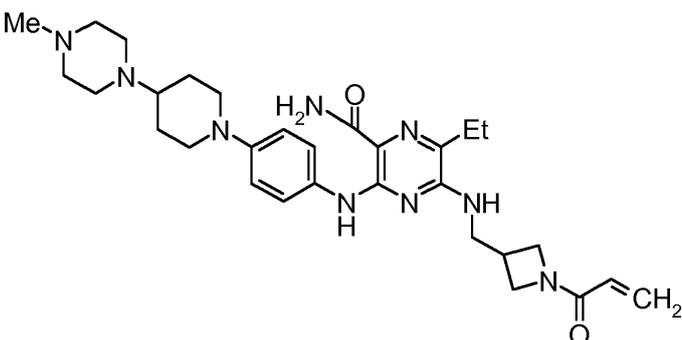
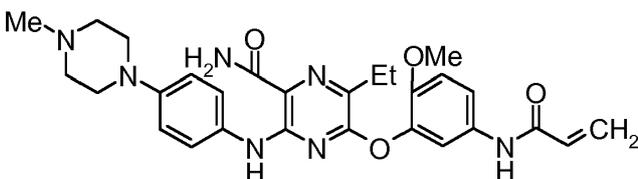
[Tabla 130]

Ej	Estr
C164	
C165	
C166	
C167	

[Tabla 131]

Ej	Estr
C168	
C169	
170	
171	
C172	

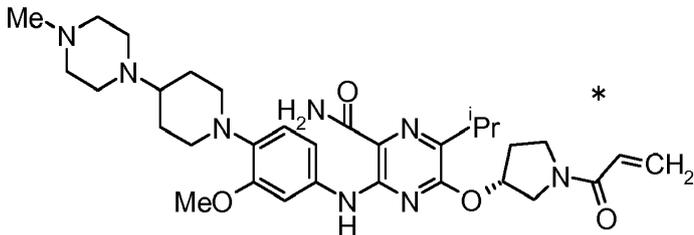
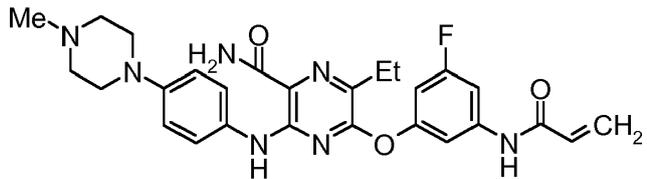
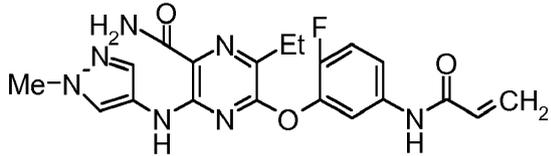
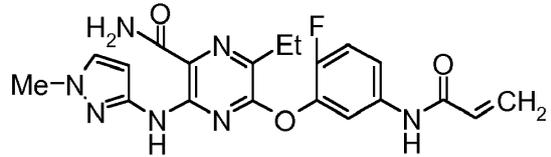
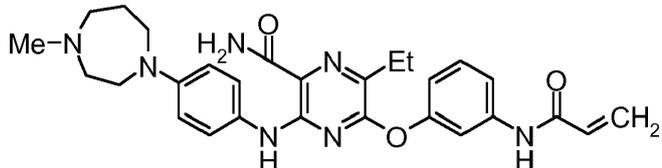
[Tabla 133]

Ej	Estr
177	
178	
179	
C180	
181	

[Tabla 134]

Ej	Estr
182	
183	
184	
185	
186	

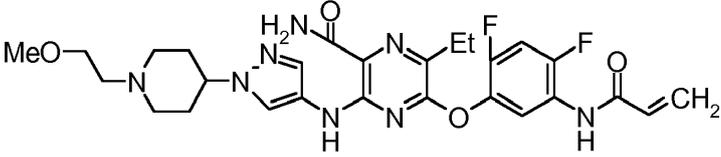
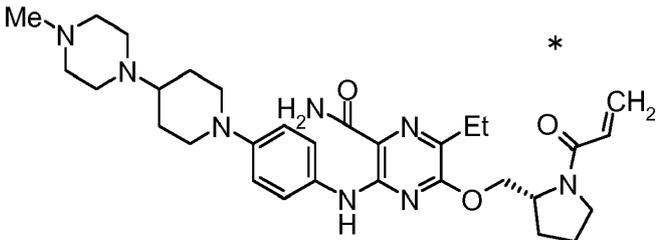
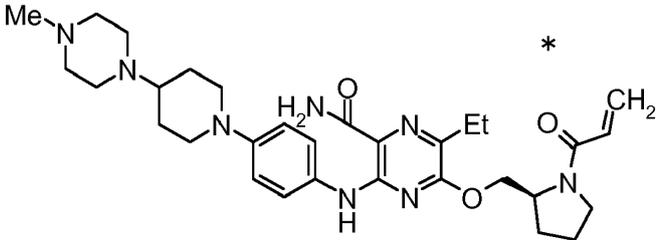
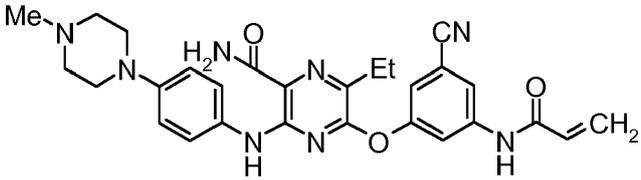
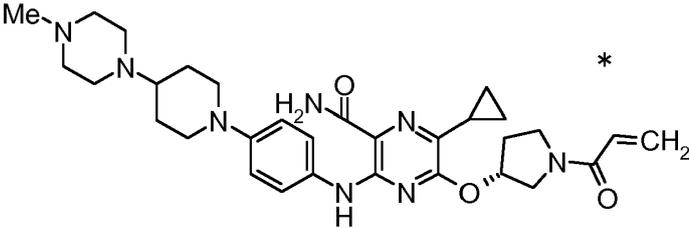
[Tabla 135]

Ej	Estr
187	
188	
C189	
C190	
C191	

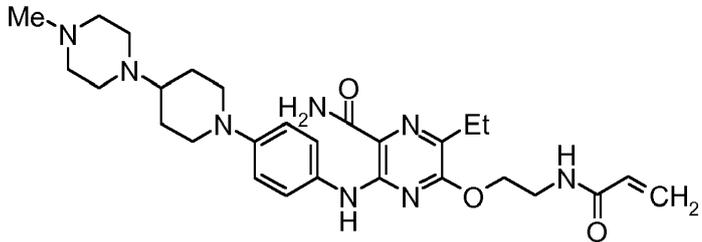
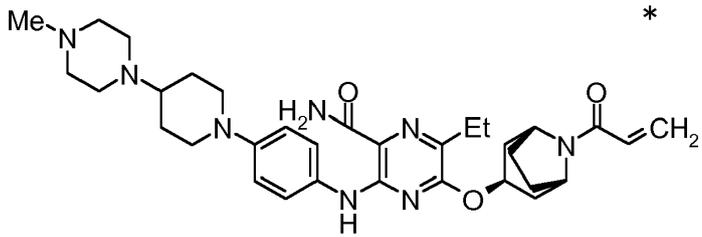
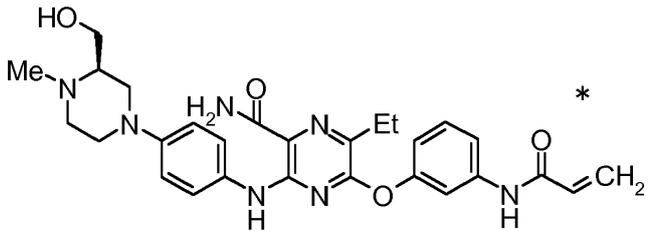
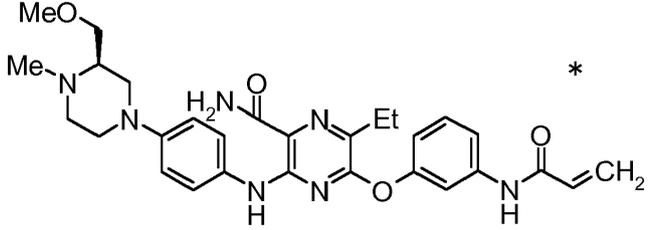
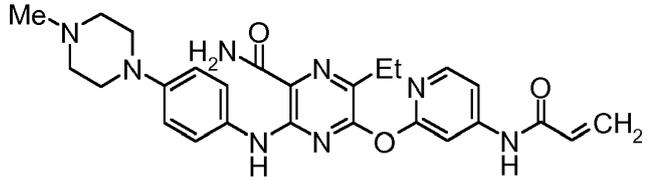
[Tabla 136]

Ej	Estr
C192	
C193	
C194	
C195	
C196	
C197	

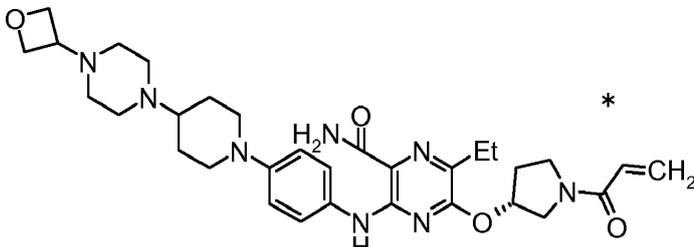
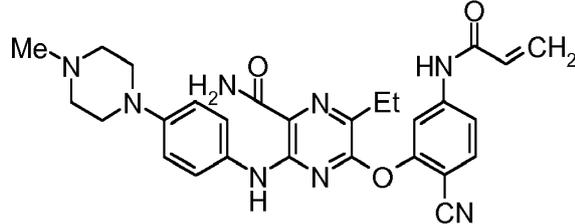
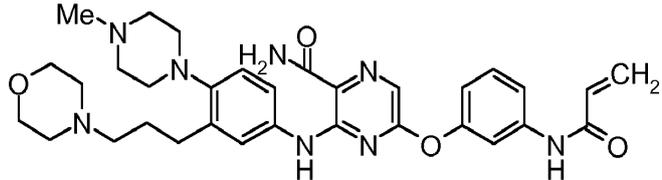
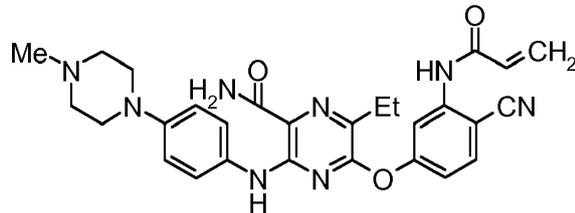
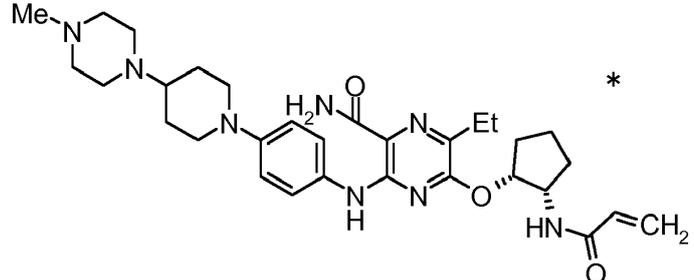
[Tabla 137]

Ej	Estr
C198	
C199	
C200	
201	
C202	

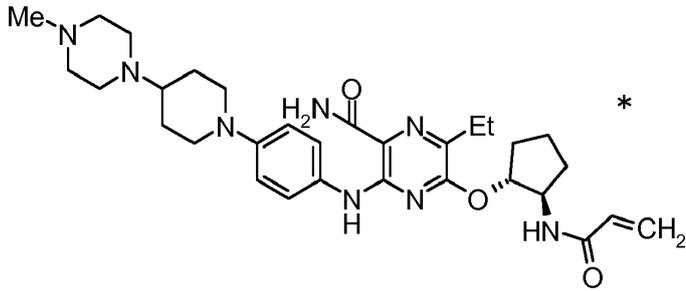
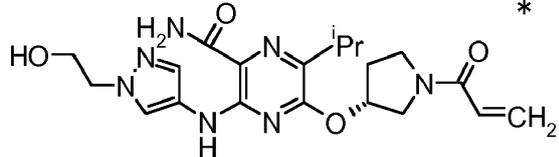
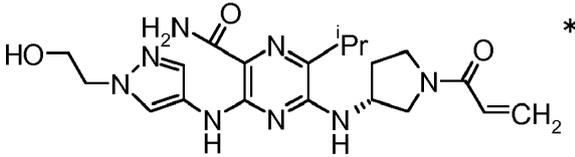
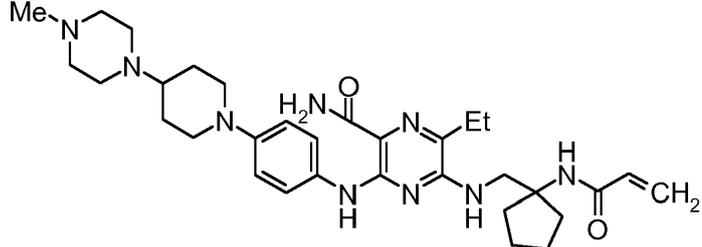
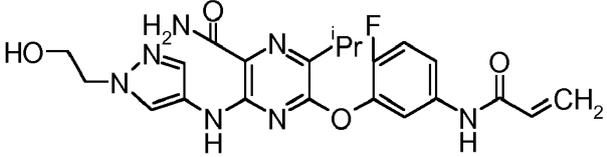
[Tabla 138]

Ej	Estr
C203	
204	
C205	
C206	
207	

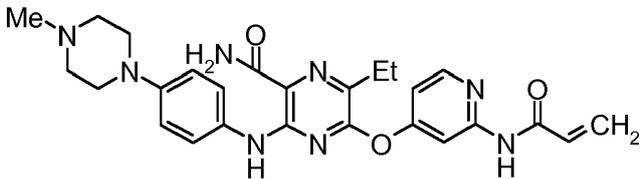
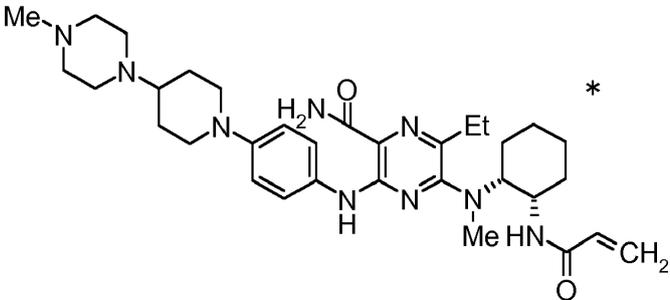
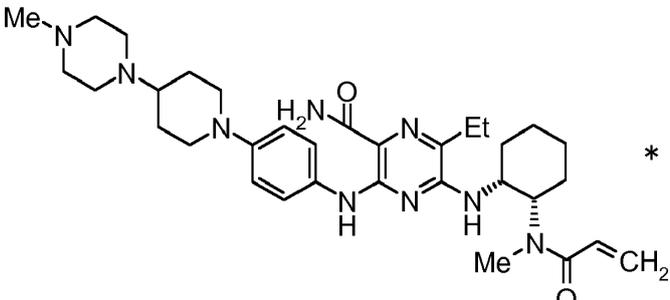
[Tabla 139]

Ej	Estr
C208	 <p>Chemical structure of compound C208. It features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with an amino group (H₂N), an ethyl group (Et), and a hydrogen atom (H). The core is linked via an oxygen atom to a pyrrolidine ring, which is further substituted with a vinylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The core is also linked via a nitrogen atom to a piperazine ring, which is further substituted with a morpholine ring.</p> <chem>C1CCN(C1)C(=O)N2C=NC(=O)N(C2)N3C=CC(N3)N4CCN(C4)C5CCO5</chem>
209	 <p>Chemical structure of compound 209. It features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with an amino group (H₂N), an ethyl group (Et), and a hydrogen atom (H). The core is linked via an oxygen atom to a benzene ring, which is further substituted with a cyano group (CN) and a vinylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The core is also linked via a nitrogen atom to a piperazine ring, which is further substituted with a methyl group (Me).</p> <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N2C=NC(=O)N(C2)N3C=CC(N3)C4=CC=C(C#N)C4NC(=O)C=C</chem>
C210	 <p>Chemical structure of compound C210. It features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with an amino group (H₂N), an ethyl group (Et), and a hydrogen atom (H). The core is linked via an oxygen atom to a benzene ring, which is further substituted with a vinylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The core is also linked via a nitrogen atom to a piperazine ring, which is further substituted with a methyl group (Me) and a morpholine ring.</p> <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N2C=NC(=O)N(C2)N3C=CC(N3)OC4=CC=C(C=C4)NC(=O)C=C</chem>
211	 <p>Chemical structure of compound 211. It features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with an amino group (H₂N), an ethyl group (Et), and a hydrogen atom (H). The core is linked via an oxygen atom to a benzene ring, which is further substituted with a cyano group (CN) and a vinylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The core is also linked via a nitrogen atom to a piperazine ring, which is further substituted with a methyl group (Me).</p> <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N2C=NC(=O)N(C2)N3C=CC(N3)OC4=CC=C(C#N)C4NC(=O)C=C</chem>
212	 <p>Chemical structure of compound 212. It features a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with an amino group (H₂N), an ethyl group (Et), and a hydrogen atom (H). The core is linked via an oxygen atom to a pyrrolidine ring, which is further substituted with a vinylamide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). The core is also linked via a nitrogen atom to a piperazine ring, which is further substituted with a morpholine ring and a methyl group (Me).</p> <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N2C=NC(=O)N(C2)N3C=CC(N3)OC4CCN4C5CCN(C5)C6CCO6</chem>

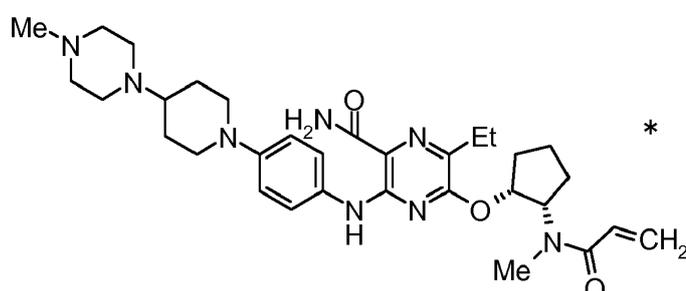
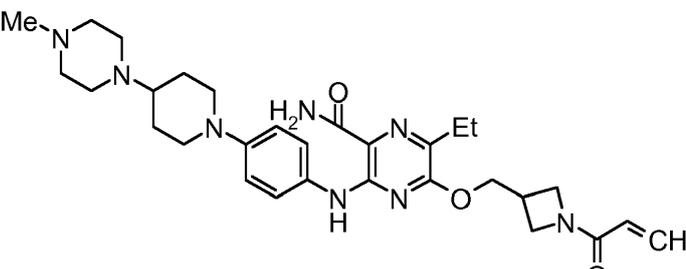
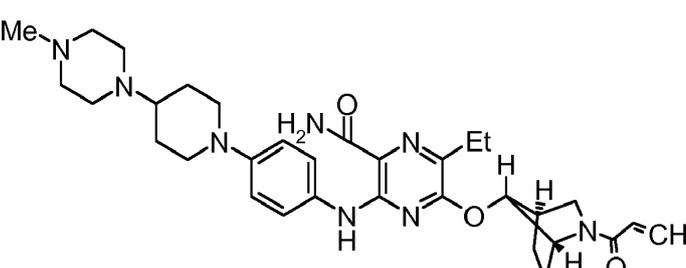
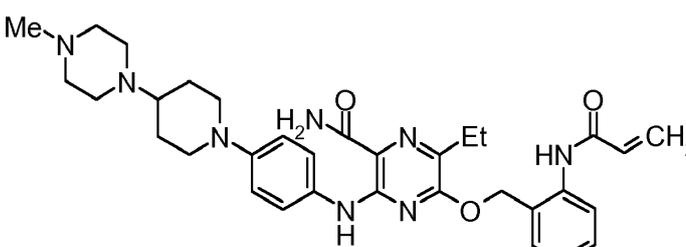
[Tabla 140]

Ej	Estr
213	
C214	
C215	
C216	
C217	

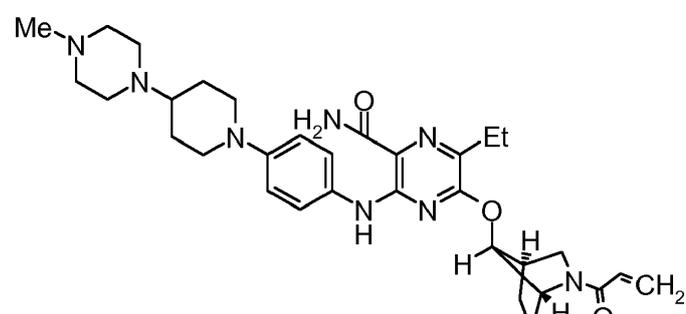
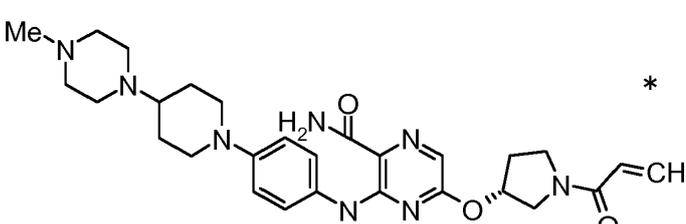
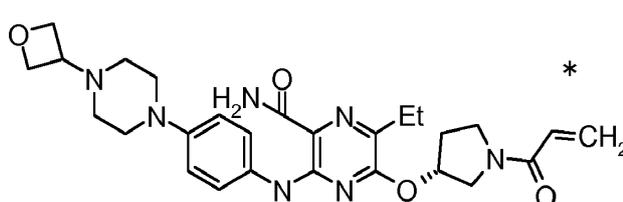
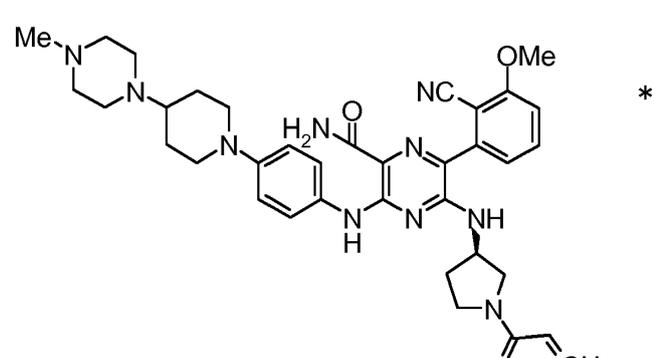
[Tabla 141]

Ej	Estr
218	
219	
C220	
C221	

[Tabla 142]

Ej	Estr
222	
C223	
224	
C225	

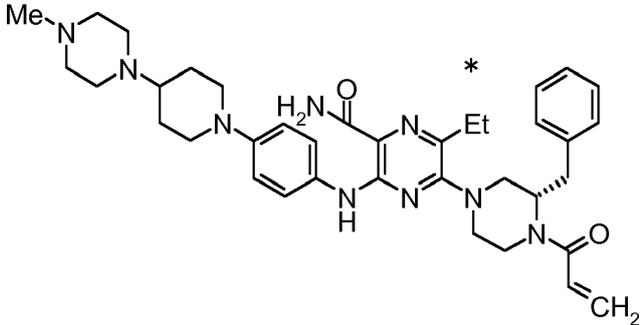
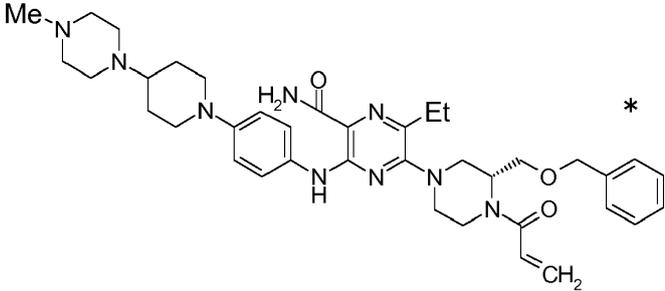
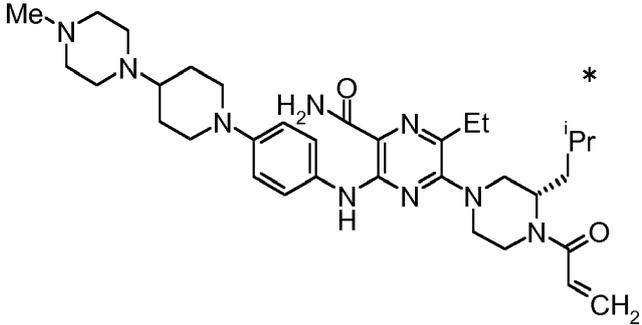
[Tabla 143]

Ej	Estr
226	
227	
C228	
C229	

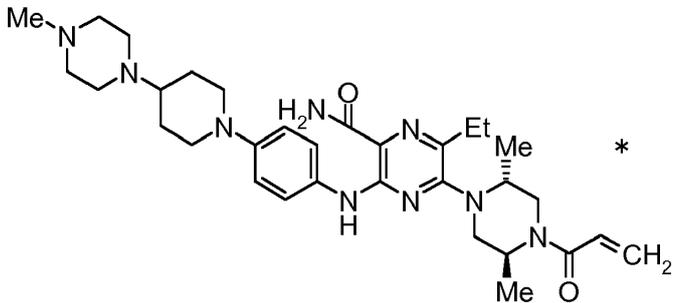
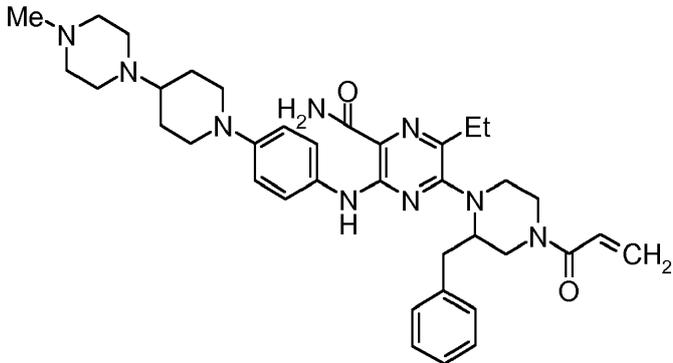
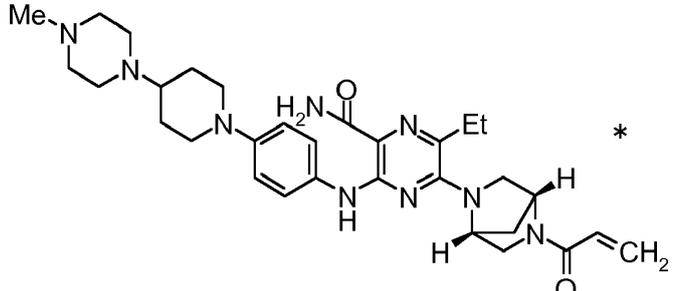
[Tabla 145]

Ej	Estr
C234	
C235	
C236	
237	

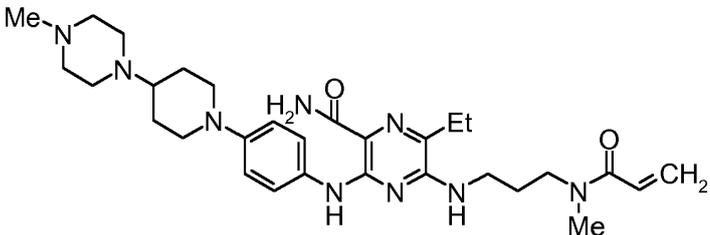
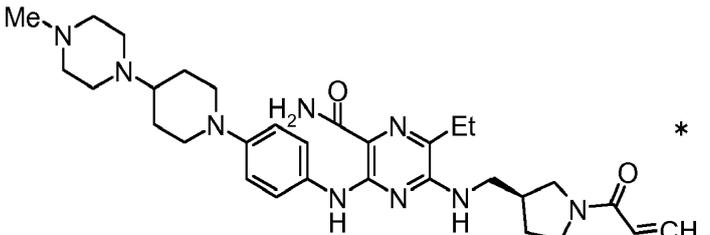
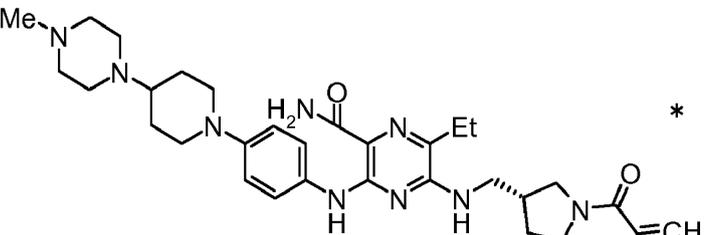
[Tabla 146]

Ej	Estr
C238	 <p>Chemical structure of compound C238. It features a central pyrimidopyrimidinone ring system. The ring is substituted with an ethyl group (Et) at the 2-position, a benzamide group (-NH-C(=O)-Ph) at the 4-position, and a piperidine ring at the 6-position. The piperidine ring is further substituted with a methylpiperazine ring (Me-N) and a propyl chain (-CH2-CH2-CH2-). The propyl chain is attached to a piperazine ring, which is also substituted with a vinyl group (-CH=CH2) and a carbonyl group (-C(=O)-). An asterisk (*) is placed above the piperazine ring.</p>
C239	 <p>Chemical structure of compound C239. It features a central pyrimidopyrimidinone ring system. The ring is substituted with an ethyl group (Et) at the 2-position, a benzamide group (-NH-C(=O)-Ph) at the 4-position, and a piperidine ring at the 6-position. The piperidine ring is further substituted with a methylpiperazine ring (Me-N) and a propyl chain (-CH2-CH2-CH2-). The propyl chain is attached to a piperazine ring, which is also substituted with a vinyl group (-CH=CH2) and a carbonyl group (-C(=O)-). An asterisk (*) is placed above the piperazine ring.</p>
240	 <p>Chemical structure of compound 240. It features a central pyrimidopyrimidinone ring system. The ring is substituted with an ethyl group (Et) at the 2-position, a benzamide group (-NH-C(=O)-Ph) at the 4-position, and a piperidine ring at the 6-position. The piperidine ring is further substituted with a methylpiperazine ring (Me-N) and a propyl chain (-CH2-CH2-CH2-). The propyl chain is attached to a piperazine ring, which is also substituted with a vinyl group (-CH=CH2) and a carbonyl group (-C(=O)-). An asterisk (*) is placed above the piperazine ring.</p>

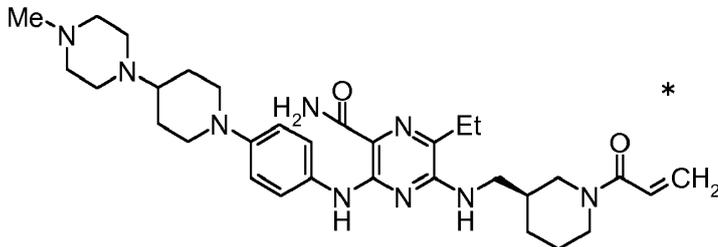
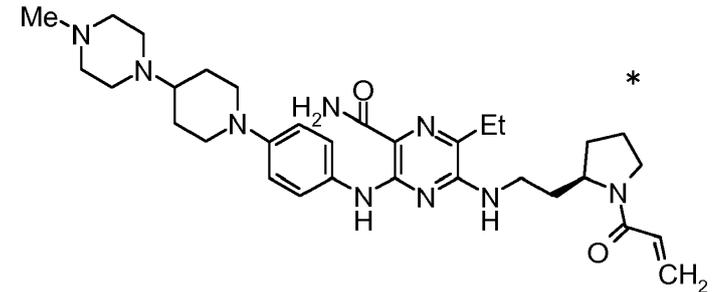
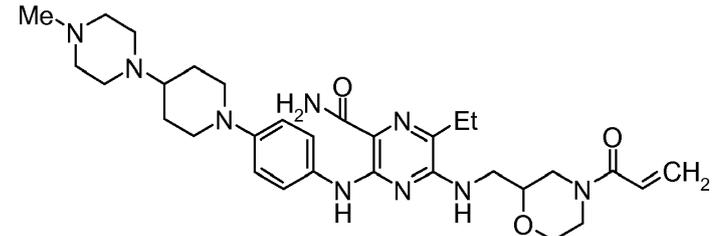
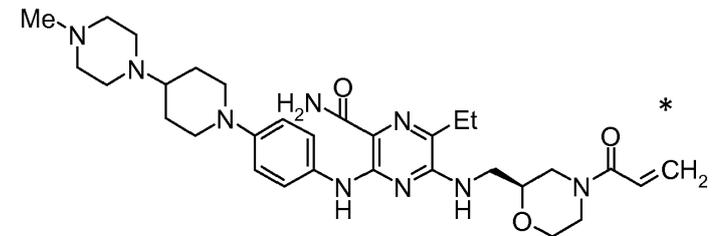
[Tabla 147]

Ej	Estr
241	 <p>Chemical structure 241: A complex molecule featuring a piperazine ring with a methyl group, connected to another piperazine ring, which is linked to a benzamide core. The benzamide core is substituted with an ethyl group and a 2-methyl-2-(prop-2-en-1-ylamino)pyrimidin-5-yl group. The pyrimidine ring has a methyl group at the 2-position and a prop-2-en-1-ylamino group at the 5-position. An asterisk is present to the right of the structure.</p>
C242	 <p>Chemical structure C242: Similar to structure 241, but the pyrimidine ring is substituted with a benzyl group at the 2-position and a prop-2-en-1-ylamino group at the 5-position. An asterisk is present to the right of the structure.</p>
243	 <p>Chemical structure 243: Similar to structure 241, but the pyrimidine ring is substituted with a propyl group at the 2-position and a prop-2-en-1-ylamino group at the 5-position. An asterisk is present to the right of the structure.</p>

[Tabla 148]

Ej	Estr
C244	
C245	
C246	
C247	

[Tabla 149]

Ej	Estr
C248	
C249	
C250	
C251	

[Tabla 150]

Ej	Estr
252	
253	
C266	

ES 2 613 399 T3

[Tabla 151]

Ej	Syn	Datos
1	E1	ESI+:502 RMN H1(DMSO-d6):1,32(3H,t,J=7,5Hz),2,22(3H,s),2,38-2,47(4H,m),2,84(2H,q,J=7,5Hz),2,92-3,00(4H,m),5,77(1H,dd,J=2,0,10,0Hz),6,26(1H,dd,J=2,0,16,9Hz),6,43(H,dd,J=10,0,16,9Hz),6,57(2H,d,J=9,1Hz),6,94-6,99(1H,m),7,08(2H,d,J=9,1Hz),7,42-7,49(1H,m),7,63-7,69(3H,m),7,93-7,97(1H,m),10,34(1H,s),10,93(1H,s)
C2	E2	ESI+: 564,566
C3	E3	ESI+: 559 RMN H1(DMSO-d6):1,32(3H,t,J=7,5Hz),2,16(6H,s),2,21(3H,s),2,38-2,43(4H,m),2,84(2H,q,J=7,5Hz),2,92-2,98(4H,m),3,02-3,07(2H,m),6,23-6,30(1H,m),6,57(2H,d,J=9,1Hz),6,69-6,78(1H,m),6,91-6,96(1H,m),7,07(2H,d,J=9,1Hz),7,43(1H,t,J=8,1Hz),7,59-7,69(3H,m),7,92-7,96(1H,m),10,25(1H,s),10,92(1H,s)
C4	E4	ESI+: 615
C5	E5	ESI+: 586
6	E6	ESI+: 532
C7	E7	ESI+: 532
8	E8	ESI+: 516
9	E1	ESI+: 585
10	E1	ESI+: 615
11	E1	ESI+: 615
12	E1	ESI+: 502
13	E1	ESI+: 502
14	E1	ESI+: 516
15	E1	ESI+: 516 RMN H1(DMSO-d6):1,34(3H,t,J=7,5Hz),2,01(3H,s),2,20(3H,s),2,37-2,45(4H,m),2,88(2H,q,J=7,5Hz),2,93-3,02(4H,m),5,72-5,82(1H,m),6,27(1H,dd,J=2,1,17,0Hz),6,53-6,66(3H,m),6,96(2H,d,J=9,1Hz),7,03(1H,d,J=7,7Hz),7,32(1H,t,J=8,1Hz),7,62-7,72(2H,m),7,91-7,97(1H,m),9,60(1H,s),10,95(1H,s)
16	E1	ESI+: 516
17	E1	ESI+: 532
18	E1	ESI+: 516
19	E1	ESI+: 570
20	E1	ESI+: 520
21	E1	ESI+: 599

ES 2 613 399 T3

[Tabla 152]

Ej	Syn	Datos
22	E1	ESI+: 516 RMN H1(DMSO-d6):1,33(6H,d,J=6,9Hz),2,21(3H,s),2,38-2,44(4H,m),2,92-2,99(4H,m),3,31-3,41(1H,m),5,75-5,79(1H,m),6,26(1H,dd,J=2,0,17,0Hz),6,43(1H,dd,J=10,0,17,0Hz),6,57(2H,d,J=9,1Hz),6,9 4-6,98(1H,m),7,07(2H,d,J=9,1Hz),7,42-7,49(1H,m),7,62-7,72(3H, m),7,88-7,92(1H,m),10,34(1H,s),10,91(1H,s)
23	E1	ESI+: 573
24	E1	ESI+:575 RMN H1(DMSO-d6):1,25(3H,t,J=7,5Hz),1,48-1,88(8H,m),2,17(3 H,s),2,18(3H,s),2,20-2,60(11H,m),2,76-2,86(3H,m),2,97-3,06(2H, m),3,20-3,32(2H,m),4,15-4,24(1H,m),4,52-4,61(1H,m),5,69(1H,dd, J=2,5,10,4Hz),6,12(1H,dd,J=2,5,16,7Hz),6,86(1H,dd,J=10,4,16,7Hz),6,92(1H,d,J=8,6Hz),7,30(1H,dd,J=2,5,8,6Hz),7,58(1H,d,J=2,5Hz),7,81-7,85(1H,m),8,10-8,14(1H,m),10,85(1H,s)
25	E1	ESI+: 570
26	E1	ESI+: 474 RMN H1(DMSO-d6):2,21(3H,s),2,36-2,46(4H,m),2,91-3,04(4H,m),5,78(H,dd,J=2,0,10,1Hz),6,26(H,dd,J=2,0,17,0Hz),6,44(H,dd, J=10,1,17,0Hz),6,62(2H,d,J=9,1Hz),6,94-7,01(1H,m),7,15(2H,d,J= 9,1Hz),7,41-7,49(1H,m),7,60-7,73(3H,m),7,78(1H,s),8,07-8,15(1H, m),10,35(1H,s),11,17(1H,s)
27	E1	ESI+: 501
28	E1	ESI+: 502
C29	E1	ESI+: 516
C30	E1	ESI+: 489
C31	E1	ESI+: 533
C32	E1	ESI+: 503
C33	E1	ESI+: 503
C34	E1	ESI+: 523,525
C35	E1	ESI+: 517
36	E1	ESI+: 491
C37	E4	ESI+: 599
C38	E1	ESI+: 507
39	E1	ESI+: 504
40	E1	ESI+: 480
C41	E3	ESI+: 573

ES 2 613 399 T3

[Tabla 153]

Ej	Syn	Datos
42	E1	ESI+:532 RMN H1(DMSO-d6):1,30(3H,t,J=7,5Hz),2,17(3H,s),2,30-2,40(4H, m),2,69-2,77(4H,m),2,83(2H,q,J=7,5Hz),3,66(3H,s),5,76(1H,dd,J=2,0,10,17,0Hz),6,25(1H,dd,J=2,0,17,0Hz),6,43(1H,dd,J=10,1,17,0Hz),6,51(1H,d,J=8,9Hz),6,70(1H,d,J=2,6Hz),6,86(1H,dd,J=2,5,8,8Hz),6,93(1H,ddd,J=0,8,2,3,8,1Hz),7,40(1H,t,J=8,1Hz),7,54-7,58(1H,m),7,63(1H,t,J=2,1Hz),7,69-7,72(1H,m),7,97-8,00(1H,m),10,29(1H,s),11,00(1H,s)
43	E1	ESI+: 516 RMN H1(DMSO-d6):1,03(3H,t,J=7,2Hz),1,32(3H,t,J=7,5Hz),2,35(2H,q,J=7,2Hz),2,42-2,48(4H,m),2,84(2H,q,J=7,5Hz),2,93-2,98(4H,m),5,77(1H,dd,J=2,0,10,17,0Hz),6,26(1H,dd,J=2,0,17,0Hz),6,43(1H,d,J=10,1,17,0Hz),6,57(2H,d,J=9,1Hz),6,96(1H,ddd,J=1,0,2,2,8,1Hz),7,07(2H,d,J=9,1Hz),7,45(1H,t,J=8,4Hz),7,62-7,69(3H,m),7,91-7,97(1H,m),10,33(1H,s),10,92(1H,s)
C4 4	E1	ESI+: 559
C4 5	E4	ESI+: 587
C4 6	E4	ESI+: 613
C4 7	E1	ESI+: 515
C4 8	E1	ESI+: 475
C4 9	E1	ESI+: 473
C5 0	E1	ESI+: 501
C5 1	E1	ESI+: 434
C5 2	E1	ESI+: 531
C5 3	E1	ESI+: 518
54	E1	ESI+:563 RMN H1(DMSO-d6):1,16(3H,t,J=7,5Hz),1,42-1,58(2H,m), 1,78-1,89(2H,m),2,07-2,71(18H,m),3,20-3,99(6H,m),5,46-5,57(1H,m),5,62-5,72(1H,m),6,10-6,19(1H,m),6,49-6,68(1H,m),6,90-6,96(2H,m),7,40-7,47(2H,m),7,54-7,58(1H,m),7,81-7,85(1H,m),10,94-11,00(1H,m)
55	E1	ESI+: 577
56	E1	ESI+:505 RMN H1(DMSO-d6):1,32(6H,d,J=6,9Hz),1,58-1,75(4H,m),1,93-2,02(2H,m),2,20(3H,s),2,74-2,83(2H,m),3,31-3,41(1H,m),3,55-3,65(1H,m),5,77(1H,dd,J=2,0,10,17,0Hz),6,25(1H,dd,J=2,0,17,0Hz),6,42(1H,dd,J=10,1,17,0Hz),6,96-7,01(1H,m),7,09-7,12(1H,m),7,29-7,31(1H,m),7,46-7,52(1H,m),7,62-7,71(3H,m),7,84-7,90(1H,m),10,34(1H,s),10,69(1H,s)

ES 2 613 399 T3

[Tabla 154]

Ej	Syn	Datos
57	E1	ESI+: 508,510
58	E1	ESI+: 552,554
C59	E1	ESI+: 551
C60	E1	ESI+: 550
61	E1	ESI+: 519
C62	E1	ESI+: 531
63	E1	ESI+: 516 RMN H1(DMSO-d6):1,03(3H,d,J=6,1Hz), 1,32(3H,t,J=7,5Hz),2,04-2,13(1H,m),2,16-2,26(5H,m),2,54-2,63(1H,m),2,73-2,79(1H,m),2,84(2H,q,J=7,5Hz),3,25-3,35(2H,m),5,77(1H,dd,J=2,0,10,0Hz),6,26(1H,dd,J=2,0,17,0Hz),6,44(1H,dd,J=10,0,17,0Hz),6,57(2H,d,J=9,1 Hz),6,96(1H,ddd,J=0,9,2,3,8,1Hz),7,07(2H,d,J=9,1Hz),7,45(1H,t,J =8,1Hz),7,61-7,71(3H,m),7,91-7,97(1H,m),10,33(1H,s),10,92(1H,s)
64	E1	ESI+: 516 RMN H1(DMSO-d6):1,03(3H,d,J=6,1Hz),1,32(3H,t,J=7,5Hz),2,04-2,13(1H,m),2,16-2,26(5H,m),2,54-2,63(1H,m),2,73-2,79(1H,m),2,84(2H,q,J=7,5Hz),3,25-3,35(2H,m),5,77(1H,dd,J=2,0,10,0Hz),6,26(1H,dd,J=2,0,17,0Hz),6,44(1H,dd,J=10,0,17,0Hz),6,57(2H,d,J=9,1 Hz),6,96(1H,ddd,J=0,9,2,3,8,1Hz),7,07(2H,d,J=9,1Hz),7,45(1H,t,J =8,1Hz),7,61-7,71(3H,m),7,91-7,97(1H,m),10,33(1H,s),10,92(1H,s)
C65	E1	ESI+: 499
66	E1	ESI+: 559
C67	E1	ESI+: 504
C68	E1	ESI+: 491
69	E1	ESI+: 561 RMN H1(DMSO-d6):1,25(3H,t,J=7,6Hz),1,42-1,89(8H,m),2,14(3 H,s),2,20-2,38(5H,m),2,43-3,03(9H,m),3,18-3,67(4H,m),4,12-4,23(1H,m),4,51-4,60(1H,m),5,68(1H,dd,J=2,5Hz,10,4Hz),6,12(1H,dd,J =2,5Hz,16,6Hz),6,82-6,93(3H,m),7,46(2H,d,J=9,1Hz),7,78-7,81(1 H,m),8,07-8,12(1H,m),10,78(1H,s)
C70	E1	ESI+: 500
C71	E1	ESI+: 570
72	E1	ESI+: 480
73	E1	ESI+: 480 RMN H1(DMSO-d6):1,16(3H,t,J=7,5Hz),2,14-2,37(5H,m),2,42-2,69(6H,m),3,04-3,12(4H,m),3,40-3,99(4H,m),5,47-5,57(1H,m),5,62-5,72(1H,m),6,10-6,19(1H,m),6,49-6,68(1H,m),6,94(2H,d,J=9,0Hz),7,41-7,49(2H,m),7,54-7,59(1H,m),7,81-7,86(1H,m),10,95-11,02(1 H,m)

ES 2 613 399 T3

[Tabla 155]

Ej	Syn	Datos
74	E1	ESI+: 505
75	E75	ESI+: 476
76	E1	ESI+: 520
77	E1	ESI+: 536,538
78	E1	ESI+: 516
79	E1	ESI+: 577
		RMN H1(DMSO-d6):1,13(3H,t,J=7,4Hz),1,42-2,08(8H,m),2,14(3 H,s),2,20-2,70(3H,m),3,01-4,14(6H,m),5,02-5,11(1H,m),5,45-5,7 2(1H,m),5,97-6,12(1H,m),6,47-6,95(3H,m),7,35-7,44(2H,m),7,51-7,57(H,m),7,78-7,85(H,m),10,92-10,99(1H,m)
80	E1	ESI+: 591
		RMN H1(DMSO-d6):1,13(3H,t,J=7,4Hz),1,47-2,07(8H,m),2,14(3 H,s),2,19-2,69(16H,m),2,98-4,23(6H,m),5,06-5,13(1H,m),5,43-5,7 2(1H,m),5,95-6,11(1H,m),6,48-6,92(1H,m),6,97(1H,d,J=8,6Hz),7,2 8-7,35(1H,m),7,38-7,42(1H,m),7,55-7,60(1H,m),7,82-7,86(1H,m),1 1,04-11,08(1H,m)
81	E1	ESI+: 520
82	E1	ESI+: 520
		RMN H1(DMSO-d6):1,32(3H,t,J=7,5Hz),2,21(3H,s),2,38-2,45(4H, m),2,86(2H,q,J=7,5Hz),2,93-3,01(4H,m),5,78(1H,dd,J=2,1,10,0Hz),6,26(H,dd,J=2,1,17,0Hz),6,41(1H,dd,J=10,0,17,0Hz),6,59(2H,d,J =9,1Hz),7,02(2H,d,J=9,1Hz),7,45(1H,dd,J=9,1,10,1Hz),7,62-7,67(1H,m),7,69-7,73(1H,m),7,78(1H,dd,J=2,5,7,2Hz),7,95-8,01(1H,m), 10,36(1H,s),10,93(H,s)
83	E1	ESI+: 503
84	E1	ESI+: 536,538
85	E1	ESI+: 491
C86	E1	ESI+: 570
87	E1	ESI+: 491
C88	E1	ESI+: 556
89	E1	ESI+: 577
90	E1	ESI+: 591
91	E8	ESI+: 488
92	E1	ESI+: 516
93	E1	ESI+: 516
C94	E1	ESI+: 550
C95	E1	ESI+: 501
C96	E3	ESI+: 558
C97	E1	ESI+: 564

ES 2 613 399 T3

[Tabla 156]

Ej	Syn	Datos
C98	E1	ESI+: 598
C99	E1	ESI+: 576
C100	E1	ESI+: 576
C101	E1	ESI+: 562
C102	E1	ESI+: 479
103	E1	ESI+: 583
104	E1	ESI+: 562
105	E1	ESI+: 509
106	E1	ESI+: 592
107	E1	ESI+: 590
108	E1	ESI+: 479
109	E1	ESI+: 493
110	E1	ESI+: 479
111	E1	ESI+: 497
C112	E1	ESI+: 494
C113	E1	ESI+: 466
114	E1	ESI+: 478
115	E1	ESI+: 576
116	E1	ESI+: 493
C117	E1	ESI+: 549
118	E1	ESI+: 562
C119	E1	ESI+: 565
C120	E1	ESI+: 582,584
C121	E122	ESI+: 562
C122	E122	ESI+: 548
123	E122	ESI+: 548
124	E122	ESI+: 562
125	E1	ESI+: 562
126	E1	ESI+: 576
127	E1	ESI+: 562
128	E1	ESI+: 576
C129	E1	ESI+: 480
C130	E1	ESI+: 480
131	E1	ESI+: 576
132	E1	ESI+: 590
133	E1	ESI+: 576
134	E1	ESI+: 590

ES 2 613 399 T3

[Tabla 157]

Ej	Syn	Datos
C135	E1	ESI+: 484
136	E1	ESI+: 576
137	E1	ESI+: 576
138	E1	ESI+: 590
139	E1	ESI+: 576
140	E1	ESI+: 590
C141	E1	ESI+: 576
142	E1	ESI+: 576
143	E1	ESI+: 590
C144	E1	ESI+: 576
C145	E1	ESI+: 590
C146	E1	ESI+: 576
C147	E1	ESI+: 590
148	E1	ESI+: 576
C149	E1	ESI+: 590
C150	E1	ESI+: 604
C151	E1	ESI+: 590
C152	E1	ESI+: 568,570
C153	E1	ESI+: 612,614
C154	E1	ESI+: 590
C155	E1	ESI+: 604
C156	E1	ESI+: 611
C157	E1	ESI+: 590
C158	E1	ESI+: 576
C159	E1	ESI+: 590
C160	E1	ESI+: 610
C161	E1	ESI+: 577
C162	E1	ESI+: 559
C163	E1	ESI+: 590
C164	E1	ESI+: 604
C165	E1	ESI+: 604
C166	E1	ESI+: 590
C167	E1	ESI+: 604
C168	E1	ESI+: 516
C169	E1	ESI+: 591
170	E1	ESI+: 538
171	E1	ESI+: 509
C172	E1	ESI+: 576

ES 2 613 399 T3

[Tabla 158]

Ej	Syn	Datos
C173	E1	ESI+: 606
C174	E1	ESI+: 620
C175	E1	ESI+: 634
C176	E1	ESI+: 576
177	E1	ESI+: 503
178	E1	ESI+: 536,538
179	E1	ESI+: 570,572
C180	E1	ESI+: 562
181	E1	ESI+: 532
182	E1	ESI+: 549
183	E1	ESI+: 563
184	E1	ESI+: 527
185	E1	ESI+: 532
186	E1	ESI+: 532
187	E1	ESI+: 607
188	E1	ESI+: 520
C189	E1	ESI+: 426
C190	E1	ESI+: 426
C191	E1	ESI+: 516
C192	E192	ESI+: 532
C193	E1	ESI+: 577
C194	E1	ESI+: 595
C195	E1	ESI+: 559
C196	E1	ESI+: 577
C197	E1	ESI+: 553
C198	E1	ESI+: 571
C199	E1	ESI+: 577
C200	E1	ESI+: 577
201	E1	ESI+: 527
C202	E1	ESI+: 575
C203	E1	ESI+: 537
204	E1	ESI+: 603
C205	E205	ESI+: 532
C206	E1	ESI+: 546
207	E1	ESI+: 503
C208	E1	ESI+: 605
209	E1	ESI+: 527
C210	E1	ESI+: 601

ES 2 613 399 T3

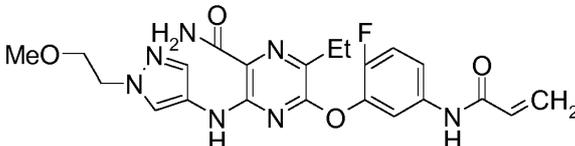
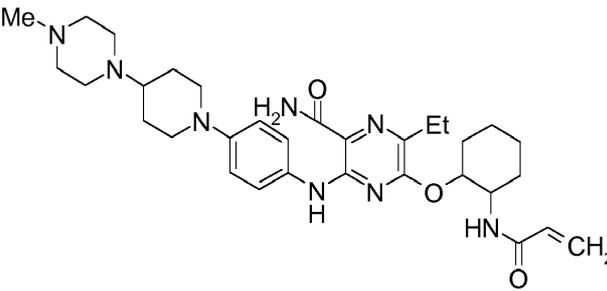
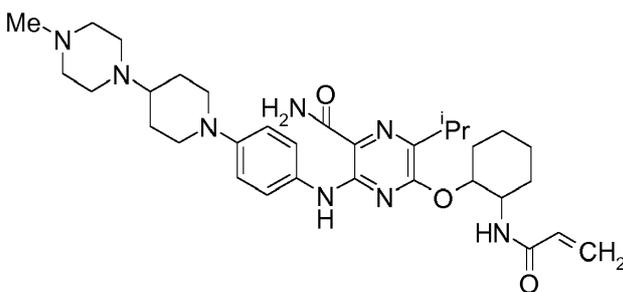
[Tabla 159]

Ej	Syn	Datos
211	E1	ESI+: 527
212	E1	ESI+: 577
213	E1	ESI+: 577
C214	E214	ESI+: 430
C215	E214	ESI+: 429
C216	E1	ESI+: 590
C217	E214	ESI+: 470
218	E1	ESI+: 503
219	E1	ESI+: 522
C220	E1	ESI+: 604
C221	E1	ESI+: 604
222	E1	ESI+: 591
C223	E1	ESI+: 563
224	E1	ESI+: 589
C225	E1	ESI+: 599
226	E1	ESI+: 589
227	E1	ESI+: 535
C228	E1	ESI+: 522
C229	E1	ESI+: 665
C230	E1	ESI+: 590
C231	E231	ESI+: 550
C232	E231	ESI+: 576
C233	E231	ESI+: 592
C234	E231	ESI+: 626
C235	E231	ESI+: 578
C236	E253	ESI+: 576
237	E253	ESI+: 638
C238	E253	ESI+: 652
C239	E253	ESI+: 682
240	E253	ESI+: 618
241	E253	ESI+: 590
C242	E253	ESI+: 652
243	E253	ESI+: 574
C244	E231	ESI+: 564
C245	E231	ESI+: 626
C246	E231	ESI+: 576
C247	E231	ESI+: 576
C248	E231	ESI+: 590

[Tabla 160]

Ej	Syn	Datos
C249	E231	ESI+: 590
C250	E231	ESI+: 592
C251	E231	ESI+: 592
252	E253	ESI+: 590
253	E253	ESI+: 602
C266	E231	ESI+: 576

[Tabla 161]

Núm.	Estr
CA1	
A2	
A3	

5

Aplicabilidad industrial

El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales tiene una acción inhibitoria sobre la quinasa con una mutación T790M en EGFR y una acción inhibitoria sobre la proliferación celular dependiente de proteínas con mutación T790M en EGFR, y se puede utilizar para el tratamiento o similar de cáncer positivo para la mutación T790M en EGFR, por ejemplo cáncer de pulmón positivo para la mutación T790M en EGFR, cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para la mutación T790M en EGFR, cáncer positivo para proteínas con mutación T790M en EGFR, y cáncer de pulmón positivo para proteínas con mutación T790M en EGFR, y similares.

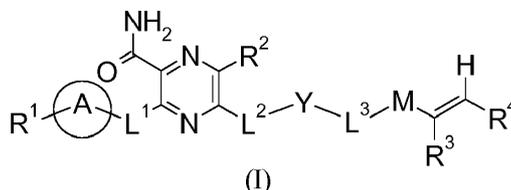
Puesto que el cáncer positivo para mutación T790M en EGFR exhibe resistencia a los inhibidores de tirosina quinasa de EGFR existentes tales como gefitinib y erlotinib, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales se puede utilizar para el tratamiento o similar del cáncer resistente a inhibidores de tirosina quinasa de EGFR, por ejemplo cáncer de pulmón resistente a inhibidores de tirosina quinasa de EGFR, cáncer de pulmón de células no pequeñas resistente a inhibidores de tirosina quinasa de EGFR, y similares.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales:

[Quim. 16]



5

(en donde

R^1 representa piperazinilo que está sustituido con alquilo C_1-C_6 , piperidinilo que está sustituido con alquilo C_1-C_6 , o piperidinilo sustituido con piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C_1-C_6 ,
 el Anillo A representa benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, y -O-alquilo C_1-C_6 , pirazol que puede estar sustituido con alquilo C_1-C_6 , imidazol que puede estar sustituido con alquilo C_1-C_6 o pirimidina que puede estar sustituida con alquilo C_1-C_6 ,
 L^1 representa NH-,
 R^2 representa H o alquilo C_1-C_6 ,
 L^2 representa -O- o un enlace,
 Y representa el Anillo X,
 el anillo X representa un heterociclo aromático, un heterociclo no aromático, cicloalcano, o benceno que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-alquilo C_1-C_6 , -CN, cicloalquilo, arilo, grupo heterocíclico aromático, grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido con alquilo C_1-C_6 , oxo, y alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno,
 L^3 representa -NH-, -N(alquil C_1-C_6)- o un enlace,
 M representa -C(O),
 R^3 representa H,
 R^4 representa H).

2. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L^2 es -O-, el Anillo X es benceno que puede estar sustituido con alquilo C_1-C_6 , y L^3 es -NH-.

3. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L^2 es -O-, el Anillo X es un heterociclo no aromático, y L^3 es un enlace.

4. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L^2 es un enlace, el Anillo X es un heterociclo no aromático, y L^3 es un enlace.

5. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el Anillo X es pirrolidina o piperidina.

6. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el Anillo X es piperidina o tetrahidropiridina.

7. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, que es

5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,
 5-[3-(acriloilamino)-2-metilfenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,
 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,
 5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-etil-3-[[3-metil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,
 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,
 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,
 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-etil-3-[[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,
 5-[[3(R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-6-etil-3-[[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]pirazin-2-carboxamida,
 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-isopropil-3-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino]pirazin-2-

- carboxamida,
 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-({4-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-6-etilpirazin-2-carboxamida,
 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-3-({4-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]fenil}amino)-6-etilpirazin-2-carboxamida,
 5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida,
 5-5-[(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirazin-2-carboxamida,
 5-5-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]oxi-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-
 carboxamida,
 5-5-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]oxi-6-etil-3-({3-metil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-
 il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida, o
 5-[5-(acriloilamino)-2-fluorofenoxi]-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirazin-2-carboxamida, o
 una de sus sales.
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación
 7, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. El uso del compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 7, para la fabricación de una
 composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de un cáncer positivo para la mutación T790M en
 EGFR.
10. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la Reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de un cáncer
 positivo para la mutación T790M en EGFR.
11. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 7, que es 5-[3-(acriloilamino)fenoxi]-6-
 isopropil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirazin-2-carboxamida o una de sus sales.
12. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 7, que es 5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-etil-3-({3-
 metil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida o una de sus sales.
13. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 7, que es 5-5-[(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi-6-
 etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)pirazin-2-carboxamida o una de sus sales.

Fig. 1

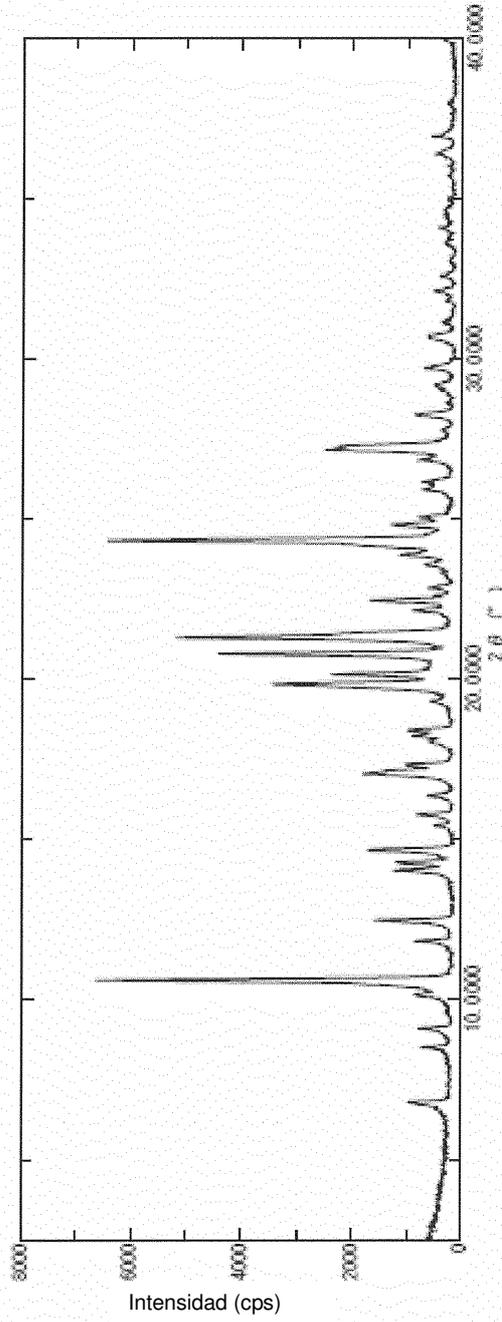


Fig. 2

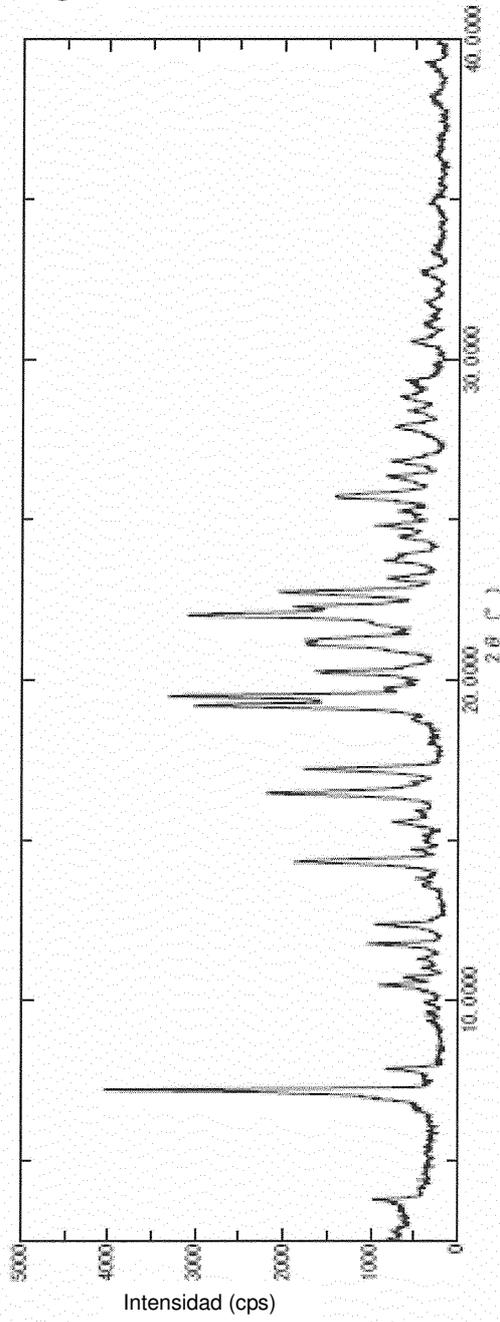


Fig. 3

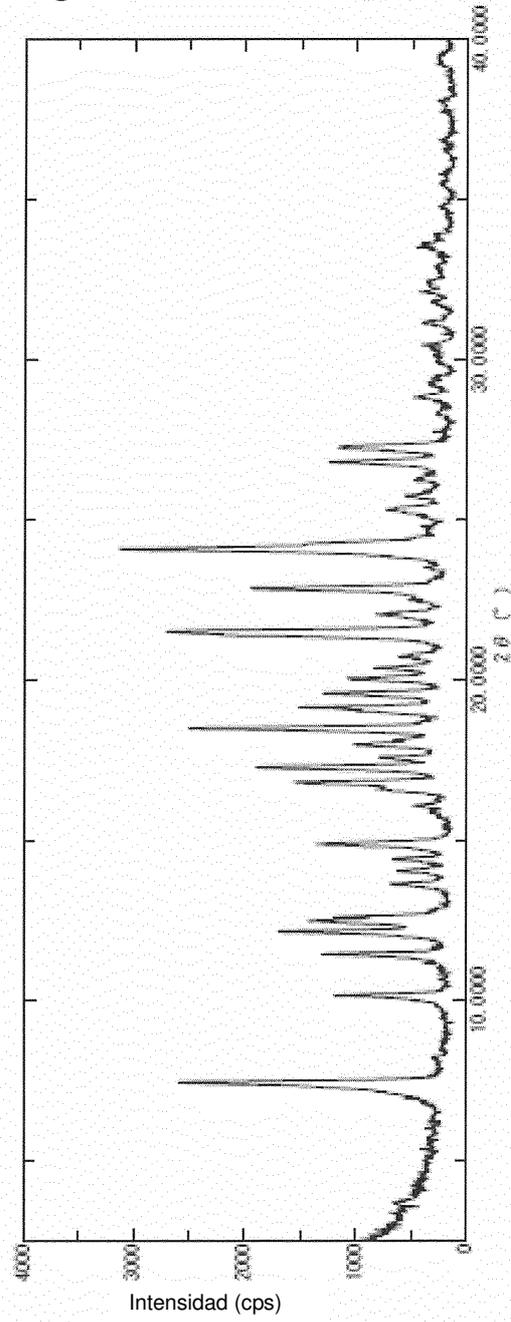


Fig. 4

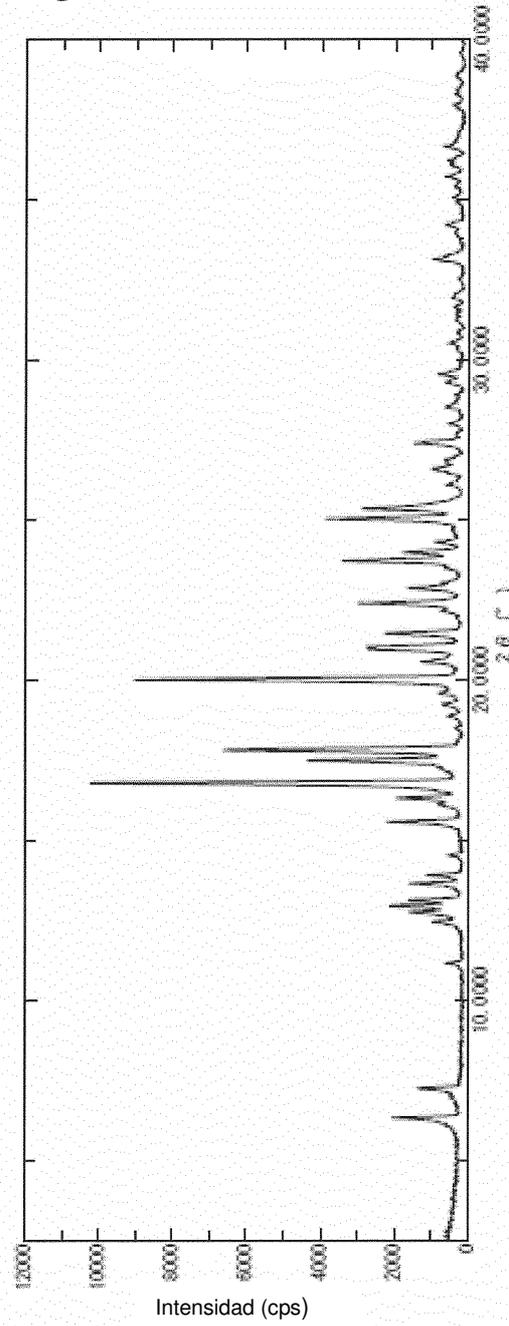


Fig. 5

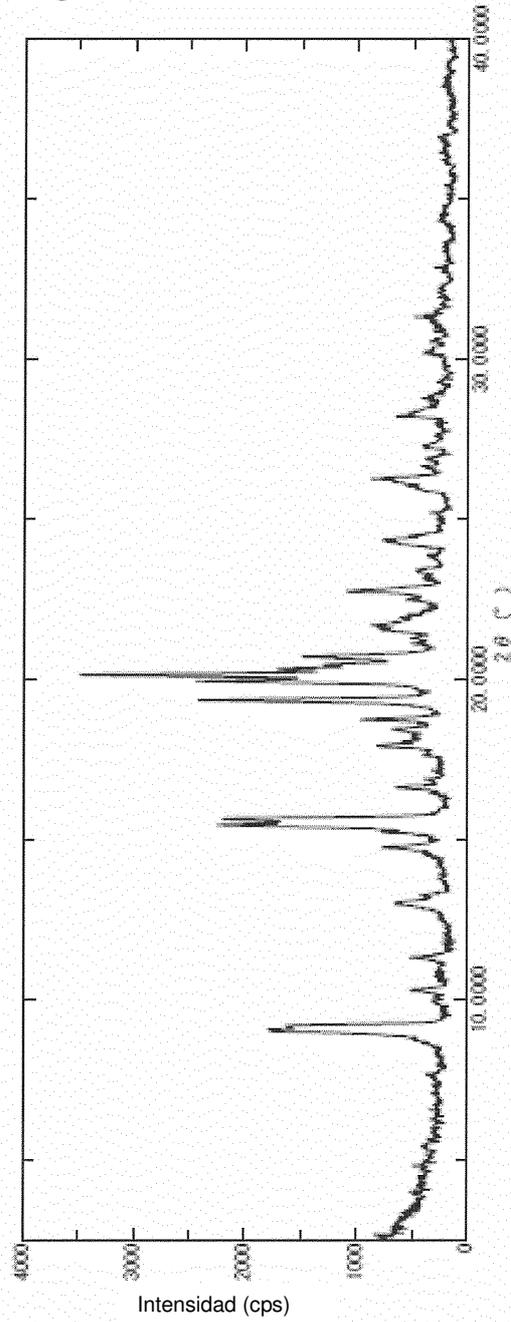


Fig. 6

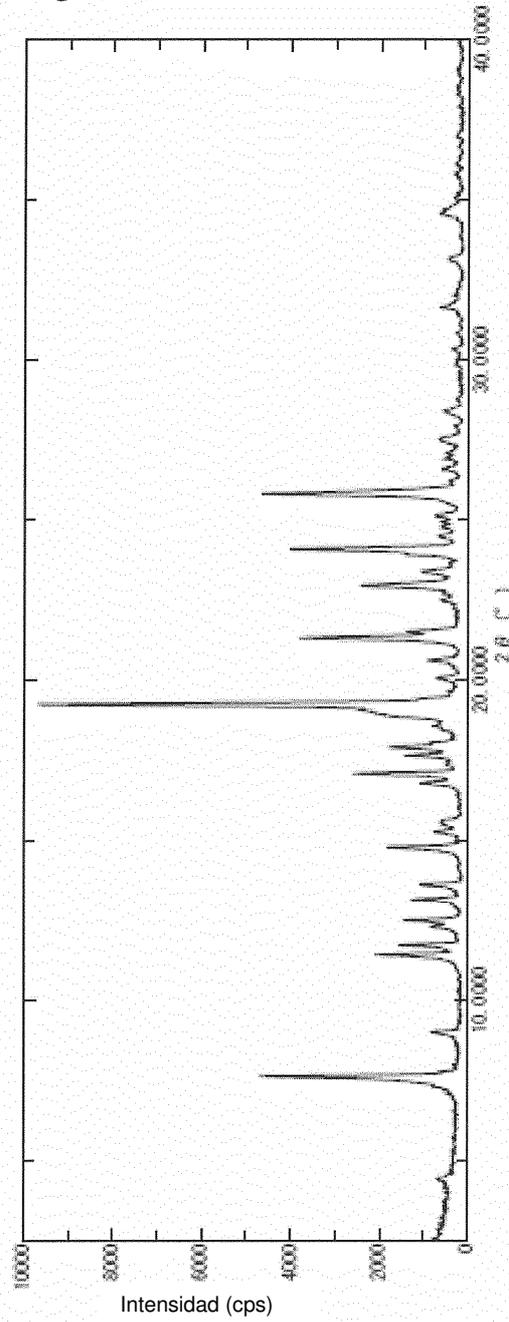


Fig. 7

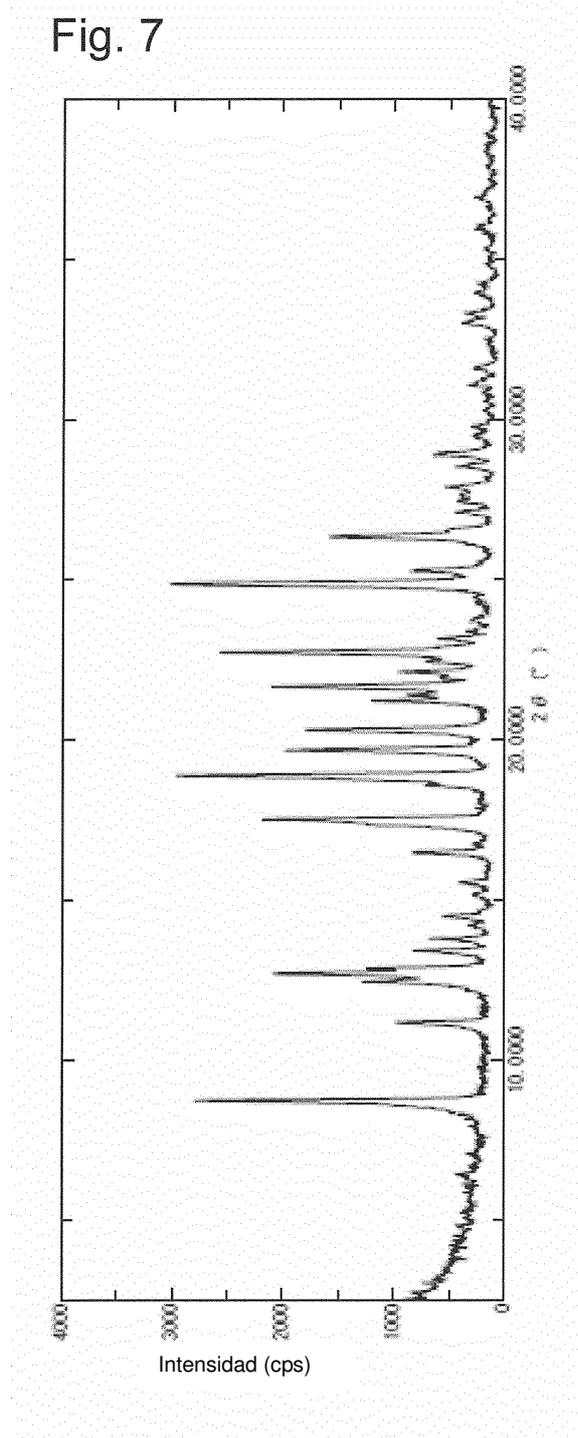


Fig. 8

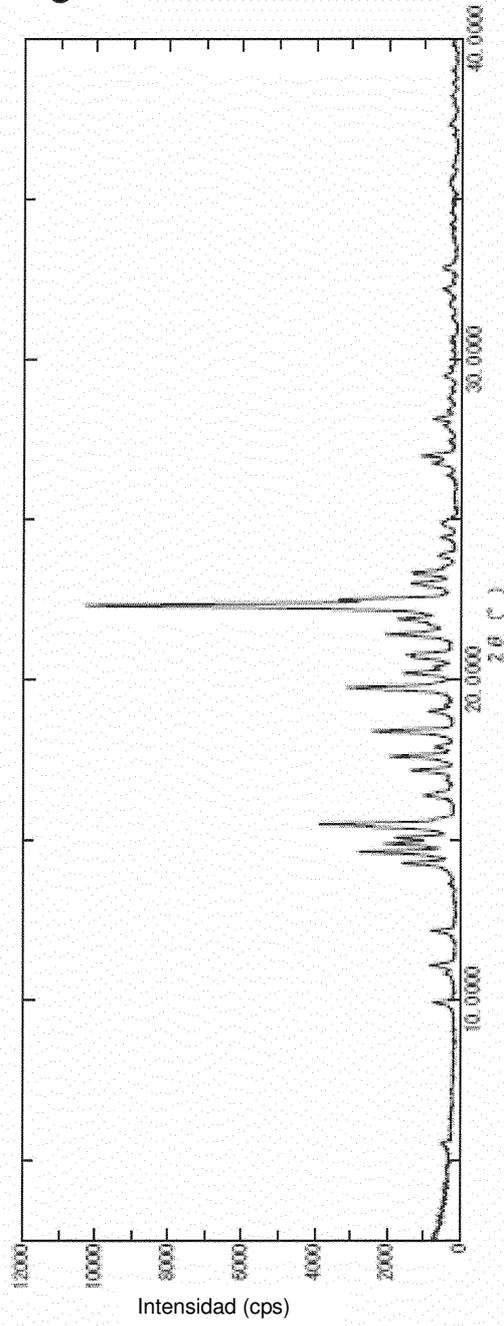


Fig. 9

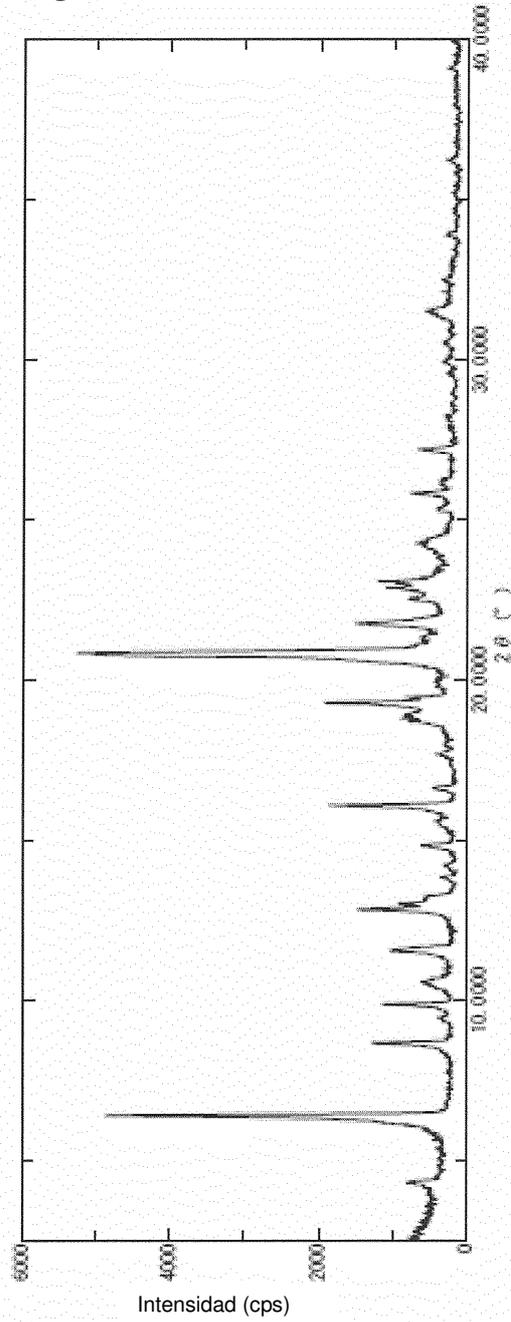


Fig. 10

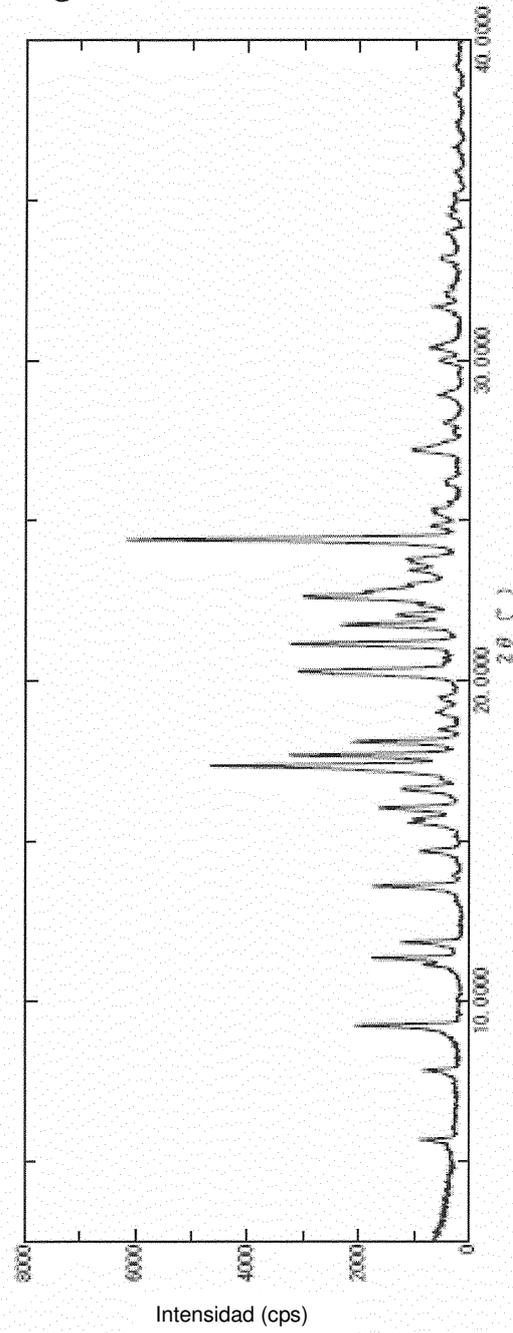


Fig. 11

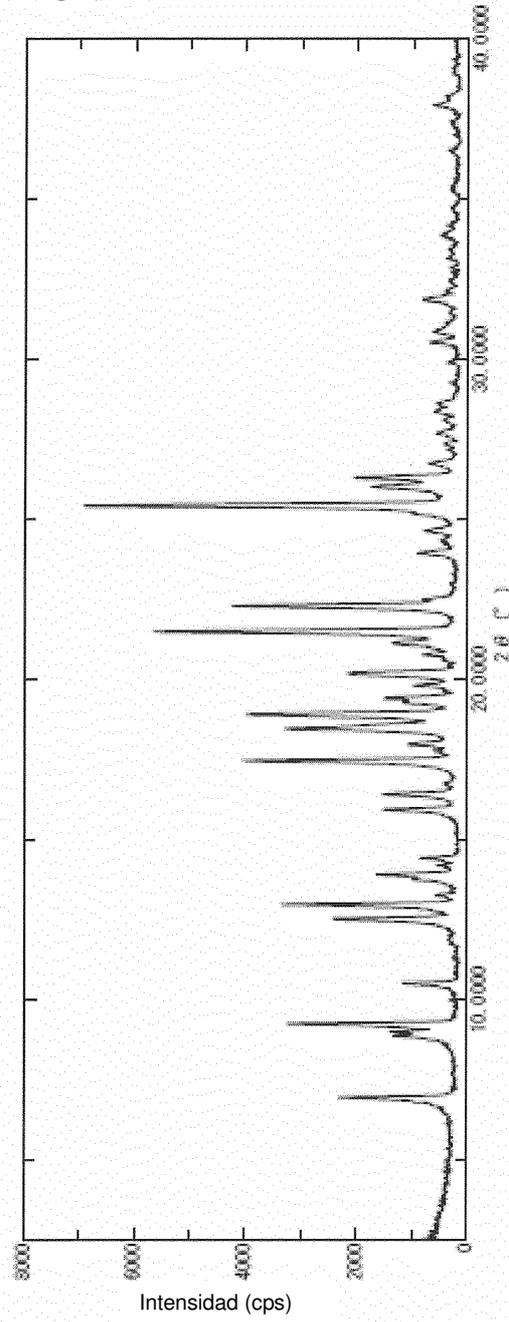


Fig. 12

