

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 527**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2014 PCT/IB2014/066422**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15079417**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2014 E 14821285 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 3074386**

54 Título: **Derivados novedosos de amino pirimidina**

30 Prioridad:

29.11.2013 EP 13195081

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

20.02.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ANGST, DANIELA;
GESSIER, FRANÇOIS y
VULPETTI, ANNA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 655 527 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

Derivados novedosos de amino pirimidina

La presente invención describe derivados de amino pirimidina novedosos que son buenos candidatos para fármacos.

- 5 Los compuestos de la presente invención generalmente pueden exhibir una inhibición selectiva de la tirosina quinasa de Bruton (Btk).

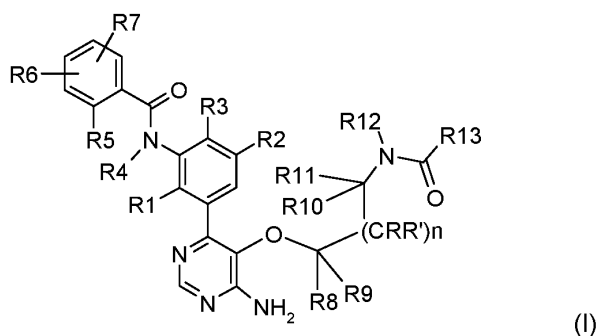
Antecedentes de la invención

- 10 El papel esencial de Btk en enfermedades autoinmunes se subraya por las observaciones de que ratones deficientes de Btk están protegidos en modelos preclínicos estándar para artritis reumatoide (Jansson y Holmdahl 1993), lupus eritematoso sistémico (Steinberg et al. 1982), así como enfermedades alérgicas y anafilaxia (Hata et al. 1998). Además, muchos tipos de cáncer y linfomas expresan Btk y parecen ser dependiente de la función de Btk (Davis et al. 2010). El papel de BTK en enfermedades, incluyendo autoinmunidad, inflamación y cáncer ha sido revisado recientemente (Tan et al. 2013; Rickert 2013). El documento WO2013/083666 desvela compuestos sustituidos de 8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona/8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona que inhiben la Btk.

15 Sumario de la invención

- Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Btk por los compuestos de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, en particular enfermedades o trastornos relacionados con Btk. Esto puede incluir, pero no se limita a trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o afecciones de vasculitis. Puede incluir, pero no se limita a enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o afecciones causadas por hipersensibilidad de tipo retardada o inmediata y anafilaxia. Puede incluir, pero no se limita a rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedad injerto contra hospedador. Puede incluir, pero no se limita a cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos, incluyendo leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, linfoma no Hodgkiniano y otros linfomas de células B.

- 25 Más particularmente, en la realización 1, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



en el que,

- R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;
- 30 R2 es hidrógeno o halógeno;
- R3 es hidrógeno o halógeno;
- R4 es hidrógeno;
- R5 es hidrógeno o halógeno;
- 35 o R4 y R5 están unidos entre sí y representan un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-; o -CH₂-CH₂-CH₂-;

- 5 R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno; R8, R9, R, R', R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆; o cualesquiera dos de R8, R9, R, R', R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3- 6 miembros;
- R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi C₁-C₆;
- o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;
- 10 n es 0 o 1; y
- R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o N,N-di-alquilamino C₁-C₆; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.
- 15 La realización 2 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;
- R2 es halógeno;
- R3 es hidrógeno;
- R4 es hidrógeno;
- 20 R5 es halógeno;
- o R4 y R5 están unidos entre sí y representan un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, - CH = CH-, -CH = CH-CH₂-; -CH₂-CH = CH-; o -CH₂-CH₂-CH₂-;
- R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;
- 25 R8, R9, R10 y R11 representan independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;
- R y R' son hidrógeno;
- R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;
- 30 o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;
- n es 0 o 1; y
- R¹³ es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.
- 35 La realización 3 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que,
- R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;
- R2 es halógeno;
- 40 R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno;

R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

- 5 R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

- 10 o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0 o 1; y

- 15 R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

La realización 4 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es hidrógeno o halógeno;

- 20 R3 es hidrógeno o halógeno;

o R4 y R5 están unidos entre sí y representan un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-; o -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

- 25 R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

- 30 o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0 o 1; y

- 35 R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

La realización 5 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que,

R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es hidrógeno o halógeno;

ES 2 655 527 T3

R3 es hidrógeno o halógeno;

R4 y R5 están unidos entre sí y representan un $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

- 5 R8, R9, R10 y R11 representan independientemente el uno del otro H, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno;

- 10 o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

n es 0 o 1; y

- 15 R13 es alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; u óxido de alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

La realización 6 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que,

R1 es hidrógeno, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es halógeno;

- 20 R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno;

R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

- 25 R8, R9, R10 y R11 representan independientemente el uno del otro H, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno;

n es 0 o 1; y

- 30 R13 es alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; u óxido de alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

La realización 7 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

R1 es hidrógeno, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es halógeno;

- 35 R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno;

R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

R8 y R9 representan independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆;

5 R y R' son hidrógeno;

R12 y uno cualquiera de R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0 o 1; y

10 R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆,

La realización 8 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que,

R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

15 R2 es halógeno;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno;

20 R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

R8, R9, R10 y R11 representan independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

n es 0 o 1; y

25 R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

La realización 9 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que,

R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es fluoro;

30 R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno;

R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

35 R8 y R9 representan independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆;

R12 y uno cualquiera de R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0; y

- 5 R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; o alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

La realización 10 de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

R1 es alquilo C₁-C₆;

- 10 R2 es fluoro;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 es fluoro;

R6 y R7 representan independientemente el uno del otro H, cicloalquilo C₃-C₆, o halógeno;

- 15 R8, R9, R10 y R11 representan H;

R12 es metilo;

n es 0; y

R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

- 20 Con respecto a un compuesto de fórmula (I) los siguientes significados representan realizaciones adicionales de la invención independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o en cualquier sub-combinación del mismo:

1. R1 es metilo o hidroximetilo;

2. R2 es hidrógeno o fluoro;

3. R3 es hidrógeno

- 25 4. R1 es metilo o hidroximetilo y R2 y R3 son independientemente hidrógeno o fluoro;

5. R4 es hidrógeno;

6. R4 junto con R5 es -CH₂-CH₂-, o -CH=CH-;

7. R5 es fluoro;

8. R6 es H y R7 es cicloalquilo C₃-C₆ y en particular ciclopropilo;

- 30 9. R7 es H y R6 es cicloalquilo C₃-C₆ y en particular ciclopropilo;

10. R8, R9, R10 y R11 representan H;

11. R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

- 35 12. R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico

saturado de 3-6 miembros;

13. R12 es hidrógeno y R13 representa alquenoilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;

14. n = 0;

15. R12 es metilo.

- 5 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por Btk.

- 10 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de: N-(3-(5-((1-Aciloilazetidín-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4- ciclopropil-2-fluorobenzamida;

(E)-N-(3-(6-Amino-5-((1-(but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(6-Amino-5-((1-propioloilazetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4- ciclopropil-2-fluorobenzamida;

- 15 N-(3-(6-Amino-5-((1-(but-2-inoil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(5-((1-Aciloilpiperidín-4-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metilacrilamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

- 20 (E)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metilpropiolamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

(E)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(4-metoxi-N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

- 25 N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-inamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(2-((4-amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidín-5-il)oxi)etil)-N-metiloxirano-2-carboxamida;

N-(2-((4-Amino-6-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)pirimidín-5-il)oxi)etil)-N-metilacrilamida;

N-(3-(5-(2-acrilamidoetoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4- ciclopropil-2-fluorobenzamida;

- 30 N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-etilacrilamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-(2-fluoroetil)acrilamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(5-((1-acrilamidociclopropil)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

- 35 (S)-N-(3-(5-(2-acrilamidopropoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4- ciclopropil-2-fluorobenzamida;

(S)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(but-2-inamido)propoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

(S)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metilacrilamido)propoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

- (S)-*N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N*-(3-(6-Amino-5-(3-(*N*-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 5 (S)-*N*-(3-(5-((1-Aciloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-*N*-(3-(6-Amino-5-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-2-(3-(5-((1-Aciloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona;
- 10 *N*-(2-((4-Amino-6-(3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-*N*-metilacrilamida;
- N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 15 *N*-(3-(6-Amino-5-(((2*S*,4*R*)-1-(but-2-inoil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 2-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona;
- N*-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 20 *N*-(3-(6-Amino-5-(((2*S*,4*S*)-1-(but-2-inoil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 25 *N*-(3-(6-Amino-5-(((2*S*,4*R*)-1-(but-2-inoil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-*N*-(3-(5-((1-Aciloilazetidid-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-*N*-(3-(6-Amino-5-((1-propioloilazetidid-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 30 (S)-2-(3-(5-((1-Aciloilazetidid-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona;
- (*R*)-*N*-(3-(5-((1-Aciloilazetidid-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (*R*)-*N*-(3-(5-((1-Aciloilpiperidin-3-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 35 *N*-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-Aciloil-3-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-Aciloil-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; y
- 40 *N*-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-Aciloil-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida.

5 Como se usa en el presente documento, la frase "alquilo C₁-C₆" se refiere a un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado con hasta 6 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, se refiere a restos de hidrocarburo que tienen 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de carbono, o 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, sec-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo y similares.

10 Como se usa en el presente documento, la frase "alquenilo C₁-C₆" se refiere a un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado con hasta 2 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquenilo C₂-C₆ se refiere a restos que tienen 2 a 6 átomos de carbono, 2 a 5 átomos de carbono, o 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, n-propenilo, *iso*-propenilo, n-butenilo, sec-butenilo, *iso*-butenilo, *terc*-butenilo, n-pentenilo, isopentenilo, neopentenilo, n-hexenilo, y similares.

15 Como se usa en el presente documento, la frase "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado insaturado que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. La frase "alquinilo C₂-C₄" debe interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de alquinilo C₂₋₆ incluyen, pero no se limitan a, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo y penta-1,4-diinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, la frase "alcoxi C₁-C₆" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se define en el presente documento anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Normalmente, los grupos alcoxi tienen de 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de carbono o 1 a 2 átomos de carbono.

20 Como se usa en el presente documento, la frase "di-alquilamino C₁₋₆" se refiere a un resto de fórmula -N(R_a)-R_a en la que cada R_a es un alquilo C₁₋₆, que puede ser igual o diferente, como se definió anteriormente.

25 Como se usa en el presente documento, la frase "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos saturados de 3-6 átomos de carbono. Cicloalquilo también puede denominarse un anillo carbocíclico y viceversa, además, se refiere al número de átomos de carbono presentes. A menos que se indique lo contrario cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 4 átomos de carbono en el anillo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

30 Como se usa en el presente documento "óxido de alquilenilo C₂-C₆" se refiere a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado que comprende un grupo epoxi y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen óxido de etilenilo, óxido de propilenilo, 1,2-óxido de butilenilo, 2,3-óxido de butilenilo, 3,4-óxido de butilenilo, óxido de pentilenilo, óxido de hexilenilo y similares.

35 Como se usa en el presente documento, el término anillo "azacíclico" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado o insaturado de 3 - 7 átomos de carbono como se define para "cicloalquilo", en el que un átomo de carbono se sustituye por un átomo de nitrógeno. También puede denominarse "azacicloalquilo" o "aza-hidrocarburo". A menos que proporcione de otra manera, azacicloalquilo se refiere a grupos aza-hidrocarburos cíclicos que tienen entre 2 y 6 átomos de carbono en el anillo y un átomo de nitrógeno, entre 2 y 4 átomos de carbono en el anillo y un átomo de nitrógeno, o entre 2 y 3 átomos de carbono en el anillo y un átomo de nitrógeno. Los grupos azacíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, dihidroazepinilo y similares.

40 Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o adición básica de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". La frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y típicamente que son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

50 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, subsalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

5 Los ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

10 Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc, y cobre; las sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

15 Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones básicos y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Las listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

30 Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no etiquetadas así como también formas etiquetadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos isotópicamente etiquetados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente etiquetados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los cuales isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos etiquetados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente etiquetados de fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

45 Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La frase "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en el presente documento se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fundición, o poner en contacto en solución compuestos de fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo afecciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Como se usa en el presente documento, la frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos expertos en la materia (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el principio activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La frase "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorará síntomas, aliviará afecciones, retardará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la frase "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por Btk, o (ii) asociada con actividad de Btk, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de Btk; o (2) reducir o inhibir la actividad de Btk; o (3) reducir o inhibir la expresión de Btk. En otra realización no limitante, la frase "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de Btk; o reducir o inhibir la expresión de Btk de manera parcial o completa.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "que trata", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en el presente documento, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficia biológica, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "un," "una," "el", "los" y términos similares se utilizan en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor la invención y no implica limitación sobre el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)-

o (R, S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces dobles no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

En consecuencia, como se usa en el presente documento un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermediarios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico puede emplearse para separar los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas disolventes. Tales moléculas disolventes son las comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificadores y tampones, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, silicio, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbantes, colorantes, agentes saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para su uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para su uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suave en donde el principio activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0,1-75 % aproximadamente, o contienen 1-50 % aproximadamente, del principio activo.

Las composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del hospedador a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones atomizables, por ejemplo, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Son así particularmente adecuados para utilizar en formulaciones tópicos, incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, tampones y conservantes.

Como se usa en el presente documento una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor apropiado.

La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas anhidridas y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas anhidridas y formas de dosificación de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y afecciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidrida puede prepararse y almacenarse tal que su naturaleza anhidrida sea mantenida. Por consiguiente, composiciones anhidridas son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Los ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases tipo blister, y envases de tira.

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad por la cual el compuesto de la presente invención como un principio activo se descompondrá. Dichos agentes, los cuales se conocen en el presente documento como "estabilizantes," incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones salinos, etc.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de Btk, por ejemplo, como se indica en pruebas *in vitro* e *in vivo* como se describe en las siguientes secciones y por lo tanto se indican para terapia.

Utilidad

- 5 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno seleccionado de: Los trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante; enfermedades en las que la producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citoquinas u organogénesis linfocítica son anormales o indeseables; incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil idiopática de inicio sistémico (AJIIS), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia
- 10 gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociadas a anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis de contacto, rinitis alérgica), aterosclerosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis,
- 15 síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de grave, rechazo de trasplante mediado por anticuerpos (AMR), enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante hiperagudo mediado por células B, rechazo de trasplante agudo y crónico; trastornos tromboembólicos, infarto de miocardio, angina de pecho, apoplejía, trastornos isquémicos, embolia pulmonar; cánceres de origen hematopoyético incluyendo, pero no limitado a mieloma múltiple; leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica;
- 20 leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Waldenstroem.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplantes, cánceres por ejemplo de origen hematopoyético o tumores sólidos.

25

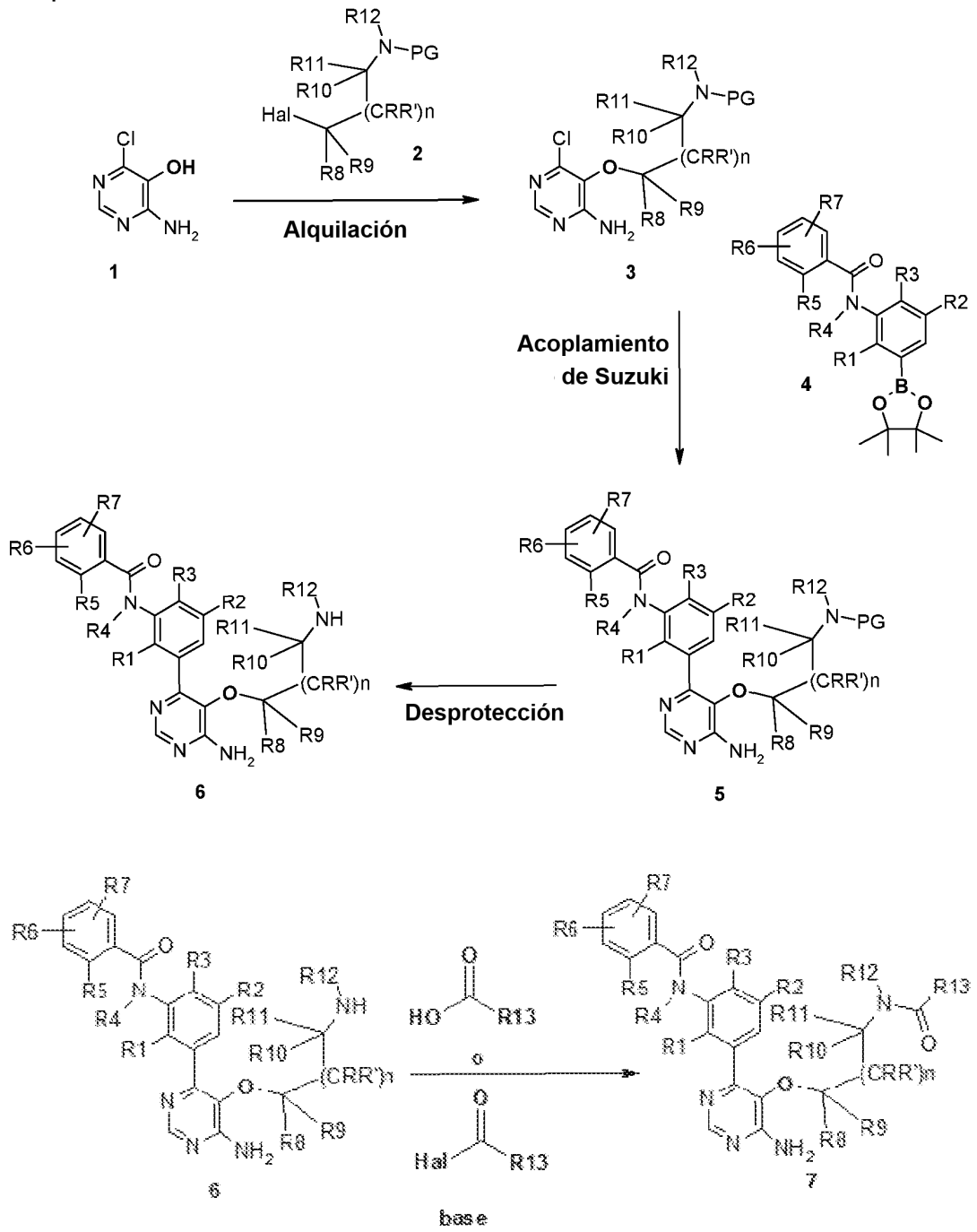
En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres de origen hematopoyético incluyendo, pero no limitado a mieloma múltiple; leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y/o enfermedad de Waldenstroem.

- 30 En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de urticaria crónica autoinmune, alergia (dermatitis atópica, dermatitis de contacto, rinitis alérgica), aterosclerosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de morbus Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto y/o enfermedad de Grave.

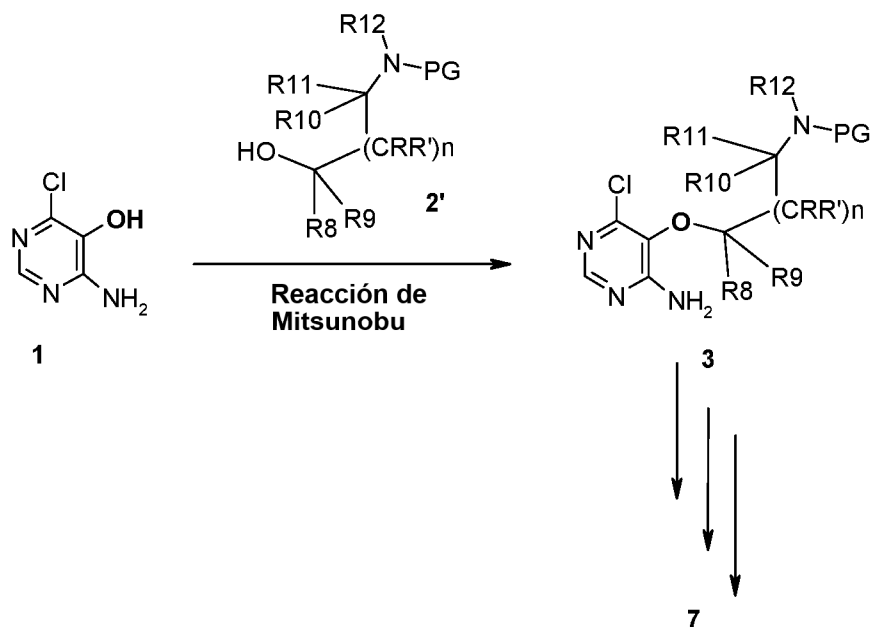
Métodos de Síntesis de Amino Pirimidinas

- 35 Los agentes de la invención, es decir, compuestos de acuerdo con la definición de fórmula (I), pueden prepararse por una secuencia de reacción que implica una alquilación de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-ol 1 con un haluro de alquilo 2 usando una base apropiada, acoplamiento de Suzuki con un éster borónico usando un catalizador de paladio apropiado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II), desprotección usando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl, seguido de la formación de amidas de la sal de amonio o la amina libre con un ácido usando un
- 40 reactivo de acoplamiento apropiado, tal como T3P, y una base apropiada, tal como DIPEA, o con un cloruro de ácido usando una base apropiada, tal como DIPEA, como se muestra en el **Esquema 1** a continuación:

Esquema 1:



Alternativamente, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una secuencia de reacción alternativa (mostrada a continuación) que comprende las etapas de hacer reaccionar la amino hidroxipirimidina 1 con el hidroxí 1-amino-alkilo derivado 2' en una reacción de Mitsunobu para proporcionar el intermedio 3, tal intermedio 3 luego se hace reaccionar a través de un acoplamiento de Suzuki para rendir el intermedio 5, que luego se desprotege para rendir el intermedio 6, que luego es amidado con un ácido o cloruro ácido para proporcionar el producto final 7 como ya se describe en el esquema 1.



SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas:

10	BISPIN:	Bis(pinacolato)diboro
	Boc	t-Butiloxicarbonilo
	DCE:	Dicloroetano
	DCM:	Diclorometano
	DIAD:	azodicarboxilato de diisopropilo
15	DIPEA:	<i>N</i> -Diisopropiletilamina
	DME:	1,2-Dimetoxietano
	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO:	Dimetil sulfoxido
	EtOAc.	Acetato de Etilo
20	EtOH	Etanol
	hr:	horas
	M:	Molar
	MeOH:	Metanol

ES 2 655 527 T3

	min:	Minutos
	NaHMDS:	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
	rt:	tiempo de retención
	RT	temperatura ambiente
5	SFC:	Cromatografía de fluido supercrítico
	Smopex-301:	polímero estructurado con trifenilfosfina
	SPE:	extracción de fase sólida
	TBAF:	Fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDPS:	terc-Butildifilsililo
10	TBHP:	Hidroperóxido de terc-butilo
	TBME:	Éter terc- butilmetílico
	TEA:	Trietilamina
	TFA:	Ácido trifluoroacético
	THF:	Tetrahidrofurano
15	T3P:	Anhídrido propilfosfónico
	XPhos:	2-Diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropil-bifenilo

20 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker MHz 400, Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; a, amplio; v, muy) y el número de protones. Los espectros de masas de ionización por pulverización de electrones (ESI) se registraron en un espectrómetro de masas Waters Acquity SQD. Los resultados de la espectrometría de masas se registraron como la relación de masa sobre carga.

Método UPLC-MS:

25 Instrumento Waters Acquity UPLC equipado con detector PDA, espectrómetro de masas Waters Acquity SQD y columna Waters Acquity HSS T3 de 1,8 µm 2,1 x 50 mm. La detección de picos informados se hace mediante un análisis completo entre 210-450 nM. Los resultados de la espectrometría de masas se reportaron como la relación de masa sobre carga.

Eluyente A: Agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM:

Eluyente B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %

Flujo: 1 ml/min

30 Gradiente:

Tiempo [min]	% A (Eluyente A)	% B (Eluyente B)
0,00	95	5
1,40	2	98
1,80	2	98

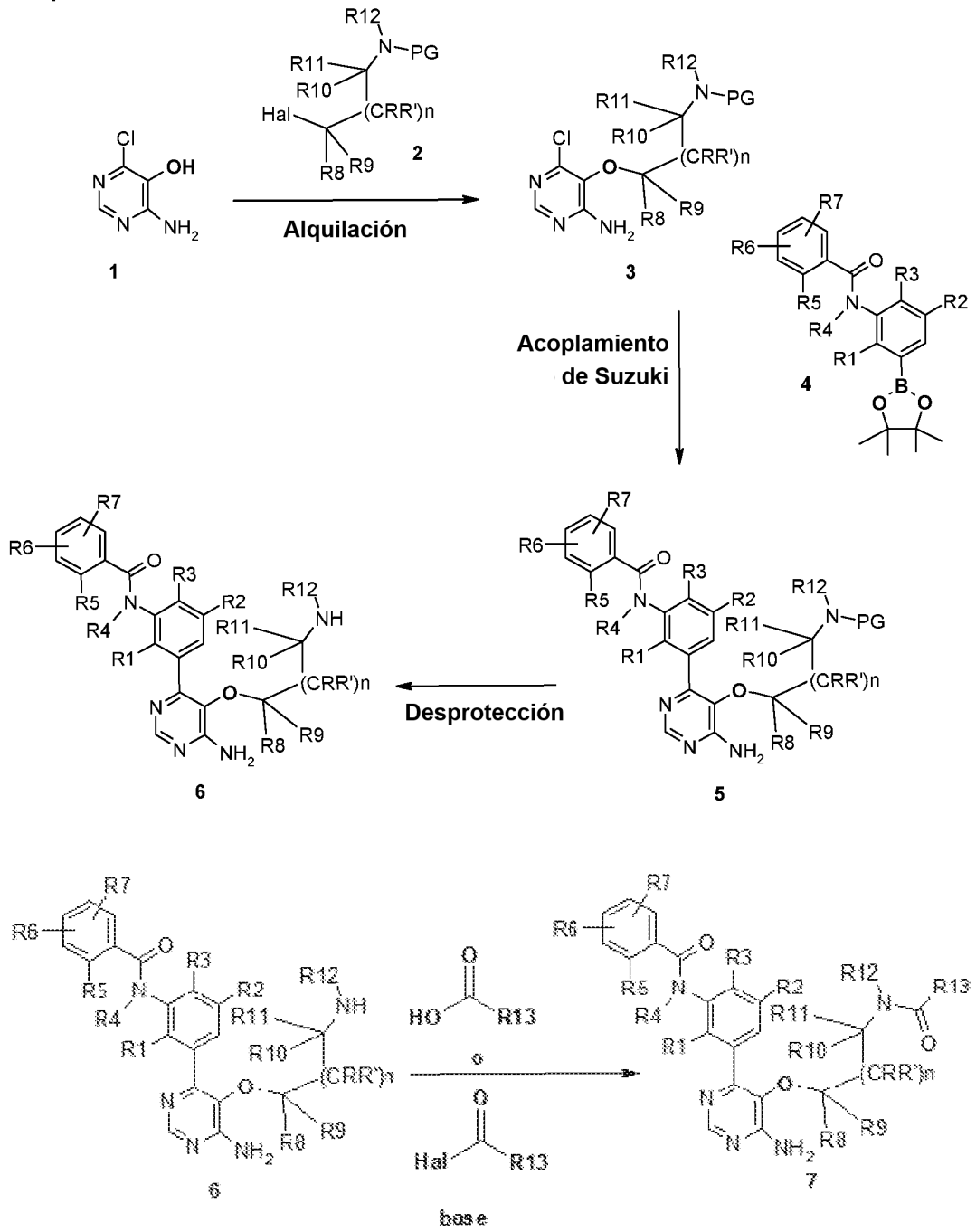
1,90	95	5
2,00	95	5

Todos los reactivos, materiales de partida e intermedios utilizados en estos ejemplos están disponibles a partir de fuentes comerciales o se preparan fácilmente mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

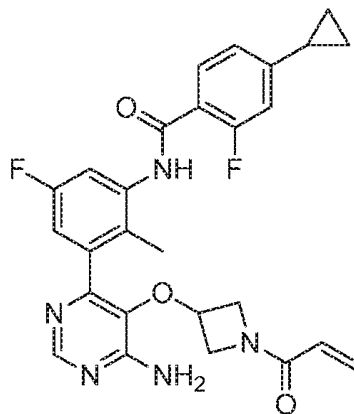
Síntesis de Derivados de Aminopirimidina

- 5 Los agentes de la invención pueden prepararse por una secuencia de reacción que implica una alquilación de 4-amino-6-cloropirimidin-5-ol (1) con un haluro de alquilo (2) usando una base apropiada, acoplamiento de Suzuki con un éster borónico (4) utilizando un catalizador de paladio apropiado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), desprotección usando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl para formar el intermedio 6, que se hace reaccionar con un ácido apropiado o cloruro de ácido usando un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como T3P, y una base apropiada, tal como DIPEA, o en el caso de un cloruro de ácido usando una base, tal como DIPEA, para
- 10 rendir el compuesto 7, es decir, un compuesto de la invención, como se muestra en el **Esquema 1**:

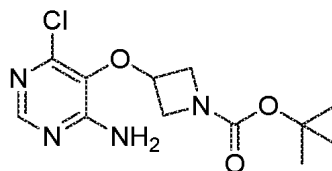
Esquema 1:



Ejemplo 1

N-(3-(5-((1-acrililolazetidina-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

(1) (3-((4-amino-6-cloropirimidin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, **INT 1**



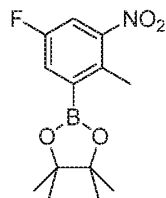
5

A una solución de N-Boc-3-yodoazetidina (6,84 g, 24,16 mmol) en DMF (37 ml) se añadió 4-amino-6-cloropirimidin-5-ol (2,00 g, 13,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (5,70 g, 41,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera (2x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se secó al vacío durante 30 min. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de DCM / MeOH, 0-5 %). El residuo aislado se trituró con ciclohexano. El sólido resultante de color blanquecino se filtró, se enjuagó con ciclohexano, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título del **INT 1** como un sólido de color blanquecino.

10

15 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 301,0, $t_r = 0,83$ min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,98 (s, 1 H), 7,34 (s a, 2H), 4,93-4,70 (m, 1 H), 4,23-3,95 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

(2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, **INT 2**

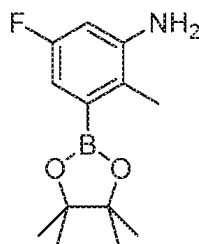


20 A una mezcla de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (5,0 g, 21,37 mmol) y bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (0,78 g, 06 mmol) en dioxano (200 ml) se añadió BISPIN (8,14 g, 32,05 mmol) seguido de acetato de potasio (7,34 g, 74,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de color marrón se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera (2x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; ciclohexano/EtOAc 9:1) para proporcionar el **INT 2** como un aceite amarillo.

25

1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,79 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

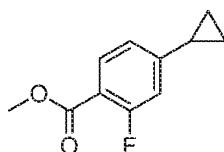
(3) 5-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, **INT 3**



5 A una solución del **INT 2** (12,4 g, 44,1 mmol) en EtOAc (300 ml) se añadió Pd/C 10 % (4,0 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal durante 18 horas. La mezcla se filtró sobre Kieselgur (Supelco) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; EtOAc) para proporcionar el **INT 3** como un sólido de color beige.

MS (ESI): 252,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 6,52-6,46 (m, 2H), 5,13 (s a, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

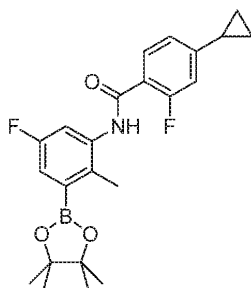
(4) 4-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo, **INT 4**



10 Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (20,00 g, 85,82 mmol), ácido ciclopropilborónico (9,68 g, 112,69 mmol) y fosfato de potasio (35,70 g, 168,00 mmol) en tolueno (250 ml) se desgasificó con argón durante 5 min. Luego, se añadió triciclohexilfosfina (2,36 g, 8,41 mmol) y agua (1,82 ml, 101,00 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con argón durante 5 min. Se añadió paladio(II)acetato (0,94 g, 4,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las fases del filtrado se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano / EtOAc, 0-15 %) para proporcionar el **INT 4** como un aceite anaranjado.

20 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 195,0, ta = 1,1 1 min. ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,83 (t, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 3,92 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 1 H), 1,15-1,03 (m, 2H), 0,84-0,73 (m, 2H).

(5) 4-Ciclopropil-2-fluoro-N-(5-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida, **INT 5**

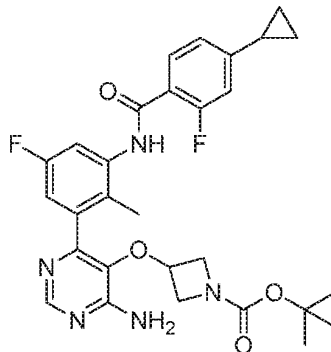


25 A una solución del **INT 3** (5,88 g, 23,41 mmol) y el **INT 4** (5,00 g, 25,70 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió por goteo una solución de NaHMDS (1 M en THF, 35,1 ml, 35,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió adicional una solución de NaHMDS (1 M en THF, 50 ml, 5,00 mmol). Después de agitar durante otra hora más se añadió solución de NaHMDS (1 M en THF, 5,0 ml, 5,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se suspendió en EtOAc y se filtró. El sólido recolectado se lavó con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **INT 5** como sólido de color beige.

30 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 414,2, ta = 1,45 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9,70 (s a, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,10-7,00 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06- 1,96 (m, 1 H), 1,31 (s, 12H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,82-

0,73 (m, 2H).

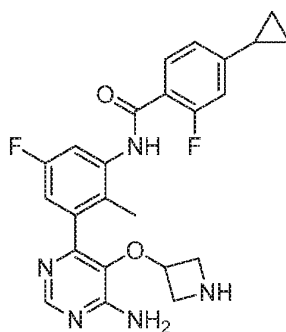
(6) 3-((4-amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, **INT 6**



- 5 A una solución del **INT 1** (500 mg, 66 mmol) en DME (8,4 ml) y agua (1,2 ml) se añadió **INT 5** (756 mg, 83 mmol) seguido de una solución acuosa de carbonato de sodio (1 M, 4,99 ml, 4,99 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (58,3 mg, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 110 °C en un reactor de microondas. Se añadió más **INT 5** (137 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 10 minutos adicionales en un reactor de microondas. La mezcla se partió entre EtOAc y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El sólido se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **INT 6** como un sólido de color blanquecino. Las aguas madres de la filtración se transfirieron en un embudo de extracción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar más **INT 6** como un sólido blanquecino.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 552,3, ta = 1,15 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9,86 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,66 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,21-6,91 (m, 5H), 4,31-4,16 (m, 1 H), 3,77- 3,46 (m, 4H), 2,08-1,99 (solapamiento s, 3H y m, 1 H), 1,31 (s, 9H), 1,12-0,98 (m, 2H), 0,87-0,73 (m, 2H).

(7) *N*-(3-(6-amino-5-(azetidín-3-iloxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 7**



- 20 A una solución del **INT 6** (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió por goteo TFA (0,210 ml, 2,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar **INT 7** bruto como la sal de TFA como un aceite de color marrón.
- 25 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 452,3, ta = 0,73 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 10,04 (s, 1 H), 8,84 (s a, 2H), 8,63 (s, 1 H), 8,56 (s a, 2H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1 H), 7,14-7,03 (m, 2H), 4,54-4,5 (m, 1 H), 3,92-3,46 (m, a, 4H), 2,10-2,01 (solapamiento s, 3H y m, 1 H), 1,12-1,03 (m, 2H), 0,83-0,77 (m, 2H).

(8) *N*-(3-(5-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

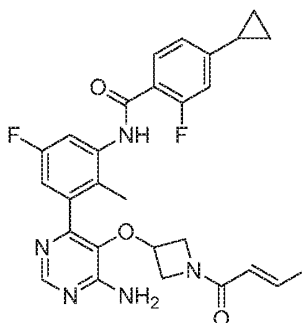
- 30 A una solución de ácido acrílico (73 mg, 1,02 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió DIPEA (0,47 ml, 2,71 mmol) seguido de una solución de T3P (50 % en DMF) (0,51 ml, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió por goteo a una solución del **INT 7** (que contiene TFA 2,5 eq) (499 mg, 0,68 mmol) y DIPEA (0,36 ml, 2,03 mmol) en DMF (5,3 ml) a 0 °C a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa

acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (2x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente DCM/(MeOH con hidróxido de amonio acuoso al 2 %) para proporcionar el compuesto del título del **Ejemplo 1** como un sólido blanco después de la trituración con éter dietílico.

- 5 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 506,2, $t_r = 0,93$ min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,89 (s, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 7,66 (t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,2-7,0 (m, 5H), 6,15 (dd, 1 H), 6,02 (dd, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 4,37-4,29 (m, 1 H), 4,1 1 -3,95 (m, 2H), 3,8-3,66 (m, 2H), 2,08-1,99 (solapamiento s, 3H y m, 1 H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H).

Ejemplo 2

- 10 (E)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

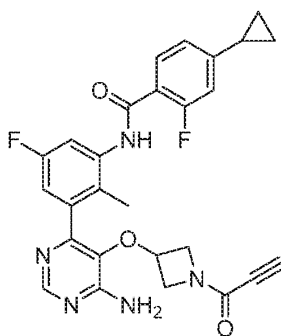


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 1 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 1** sustituyendo el ácido acrílico con ácido (E)-but-2-enoico en la etapa 8.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,2, $t_r = 0,97$ min.

- 15 **Ejemplo 3**

N-(3-(6-amino-5-((1-propióil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

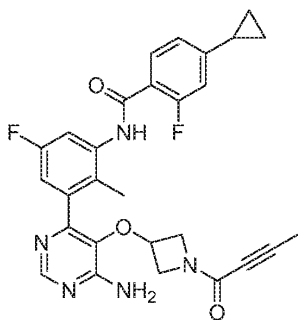


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 1 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 1** sustituyendo el ácido acrílico con ácido propiónico en la etapa 8.

- 20 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 504,2, $t_r = 0,95$ min.

Ejemplo 4

N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-inoil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

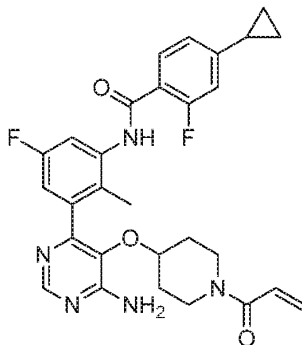


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 1 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 1** sustituyendo el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en la etapa 8.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 518,2, ta = 0,97 min.

5 Ejemplo 5

N-(3-(5-((1-acrilololazetidín-4-il)oxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

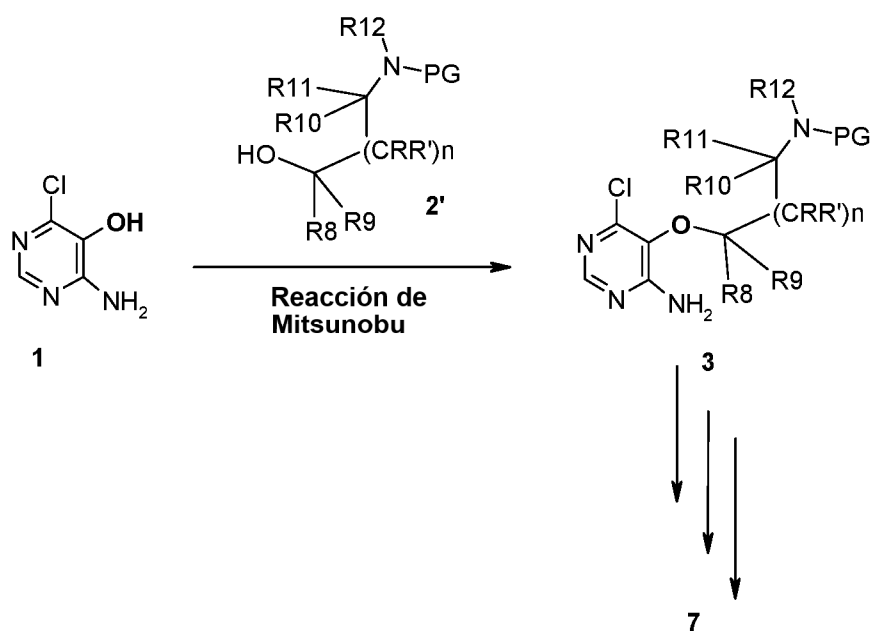


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 1 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 1** sustituyendo N-Boc-3-yodoazetidina con N-Boc-4-bromopiperidina en la etapa 1.

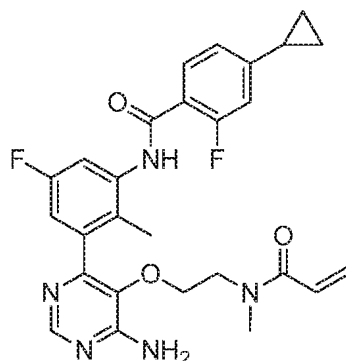
10 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 534,2, ta = 0,94 min.

Alternativamente, los agentes de la invención se pueden preparar mediante una secuencia de reacción que implica la reacción de Mitsunobu de 4-amino-6-cloropirimidin-5-ol con un alcohol de fórmula 2' usando un azodicarboxilato adecuado, tal como DIAD, y Smopex-301 o trifenilfosfina; acto seguido las secuencias de reacción del Esquema 1 se llevan a cabo, es decir, el acoplamiento de Suzuki con un éster borónico usando un catalizador apropiado, tal como dicloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio(II), desprotección usando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl, seguido de la formación de amidas de la sal de amonio o la amina libre con un ácido y el uso de un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como T3P, y una base apropiada, tal como DIPEA, o con un cloruro ácido usando una base apropiada, tal como DIPEA, para producir un compuesto de la invención, es decir, un compuesto de fórmula 7, como se muestra en el **Esquema 2** a continuación:

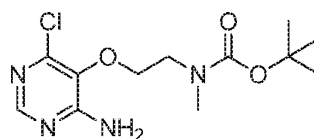
20 Esquema 2

**Ejemplo 6**

N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



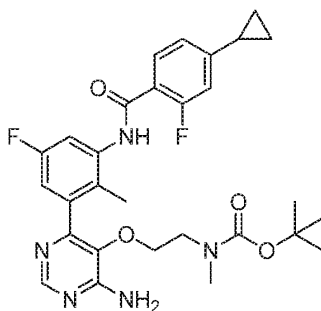
5 (1) 2-((4-amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo, **INT 8**



10 A una solución de 4-amino-6-cloropirimidin-5-ol (contenido 90 %, 2,00 g, 12,37 mmol) en THF (120 ml) se añadió *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina (6,07 g, 34,64 mmol) seguido de SMOPEX-301 (1 mmol/g, 30,90 g, 30,90 mmol). Después, se añadió lentamente una solución de DIAD (6,01 ml, 30,52 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite que se trituró con EtOAc y se formó un precipitado blanco. El sólido se separó por filtración para proporcionar **INT 8**. Las aguas madres se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar más **INT 8** como un sólido de color beige.

15 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 303,1, ta = 0,86 min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,97 (s, 1 H), 7,26 (s a, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,89 (s a, 3H), 1,39 (s, 9H).

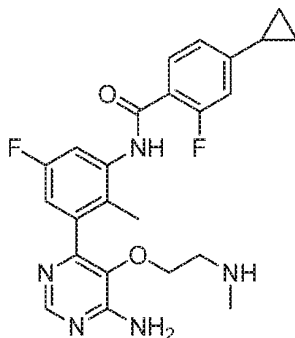
(2) 2-((4-amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo, **INT 9**



5 A una solución del **INT 8** (447 mg, 48 mmol) en DME (7,0 ml) y agua (1,0 ml) se añadió **INT 5** (638 mg, 54 mmol) seguido de una solución acuosa de carbonato de sodio (1 M, 4,21 ml, 4,21 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (49,2 mg, 0,070 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Se añadió más **INT 5** (232 mg, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 15 min adicionales en un reactor de microondas. La mezcla se particionó entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar **INT 9** como un sólido blanquecino.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 554,3, ta = 1,21 min. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) rotámeros 9,76 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,74-7,53 (m, 2H) 7,20-6,85 (m, 5H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,29- 3,15 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,08-1,99 (solapamiento s, 3H y m, 1 H), 1,34 y 1,28 (s, 9H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H).

(3) *N*-(3-(6-amino-5-(2-(metilamino)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 10**



15 A una solución del **INT 9** (335 mg, 0,61 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió TFA (0,47 ml, 6,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para proporcionar **INT10** como la sal de TFA como un aceite de color marrón.

20 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 454,3, ta = 0,73 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 10,02 (s, 1 H), 9,07-8,13 (s, v a, el número de H no se puede asignar), 8,58 (s, 1 H), 8,51 (s a, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1 H), 7,14-7,05 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,48 (s, 3H, solapando con pico disolvente), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 1 H), 1,1 1-1,03 (m, 2H), 0,83-0,76 (m, 2H).

(4) *N*-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

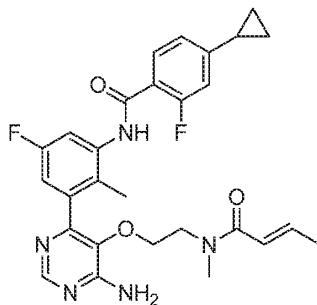
25 A una solución de ácido acrílico (62 mg, 0,87 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadió DIPEA (0,302 ml, 73 mmol) seguido de una solución de T3P (50 % en DMF) (0,438 ml, 0,750 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A una solución del **INT 10** (que contiene 3,0 eq TFA, contenido 90 %, 510 mg, 0,577 mmol) y DIPEA (0,302 ml, 731 mmol) en DMF (2,0 ml) a 0 °C se añadió por goteo la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera (2x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente DCM/(MeOH con hidróxido de amonio acuoso al 2 %, 0-9 %) para proporcionar el compuesto del título del **Ejemplo 6** como un sólido de color blanco.

30 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 508,3, ta = 0,95 min. ¹ H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) rótameros 9,77 y 9,56 (s, total 1 H), 8,25-8,14 (m, 1 H), 7,79-7,50 (m, 2H), 7,17-6,93 (m, 5H), 6,70-6,55 (m, 1 H), 6,06 (t, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 3,63-3,40 (m, 4H), 2,80 y 2,49 (s, total 3H, pico a 2,49 solapando con el pico disolvente), 2,09-1,93 (m, 4H), 1,1 1 -1,00 (m,

2H), 0,85-0,76 (m, 2H).

Ejemplo 7

(E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

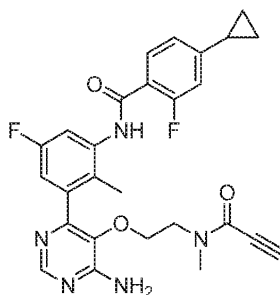


5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo el ácido acrílico con ácido (E)-but-2-enoico en la etapa 4, UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 522,2, ta = 0,97 min.

Ejemplo 8

10 N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

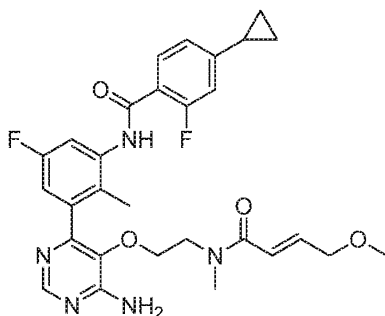


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo el ácido acrílico con ácido propiónico en la etapa 4.

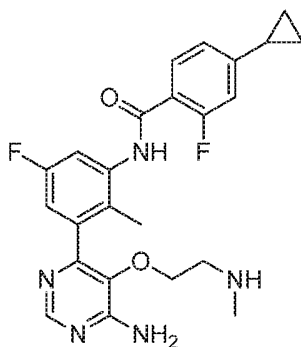
UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 506,3, ta = 0,95 min.

15 **Ejemplo 9**

(E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(4-metoxi-N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



(1) *N*-(3-(6-amino-5-(2-(metilamino)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 11**



5 A una solución del **INT 9** (2,50 g, 4,52 mmol) en DCM (30 ml) se añadió HCl (2 M en eter dietilo, 20,00 ml, 40,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó al vacío para proporcionar **INT 11** como la sal de clorhidrato como un sólido blanco.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 454,2, $t_r = 0,70$ min. 1H RMN (MeOD- d_3): δ (ppm) 8,60 (s, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,69-7,62 (m, 1 H), 7,41-7,36 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,10- 3,80 (m, a, 2H), 3,39-3,20 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,1 1-1,99 (m, 1 H), 1,19- 1,07 (m, 2H), 0,89-0,77 (m, 2H).

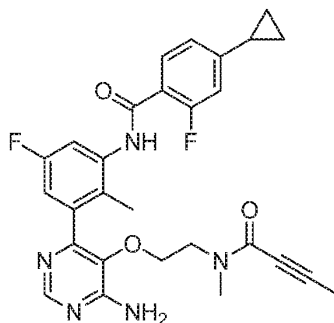
10 (2) (E)-N-(3-(6-amino-5-(2-(4-metoxi-N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento análogo al paso 4 del **Ejemplo 6** sustituyendo **INT 10** con **INT 11** (sal de clorhidrato) y reemplazando el ácido acrílico con ácido (E)-4-metoxi-but-2-enoico.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 552,2, $t_r = 0,93$ min.

Ejemplo 10

15 N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-inamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en la etapa 4.

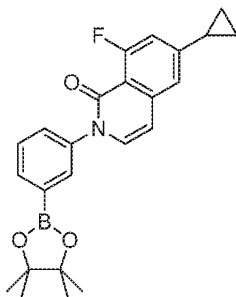
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 520,2, $t_r = 0,96$ min.

20 **Ejemplo 11**

N-(2-((4-amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-N-metiloxirano-2-carboxamida

7,48-7,40 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 2,122,02 (m, 1H), 114 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H).

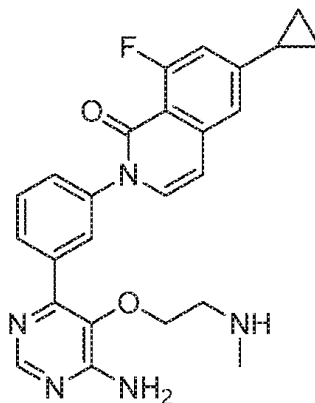
(2) 6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoquinolin-1(2H)-ona, **INT 13**



5 Una mezcla del **INT 12** (808 mg, 2,58 mmol), BISPIN (981 mg, 3,86 mmol), X-Phos (123 mg, 0,26 mmol) y acetato de potasio (758 mg, 7,73 mmol) en dioxano (13 ml) se desgaseó bajo argón durante 5 min. Se añadió tris(dibencilidena)acetato de paladio (0) (1,18 mg, 0,13 mmol) y el matraz de reacción se selló. La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre **Hyflo** y la torta del filtro se lavó con EtOAc. Se añadió trifetilfosfina (169 mg, 0,64 mmol) al filtrado. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 5-40 %). El residuo se trituró
10 con una mezcla de éter dietílico y pentano (1:1) y se filtró. La torta del filtro se lavó con pentano y se secó al vacío para proporcionar **INT 13** como un sólido blanco.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 406,3, ta = 1,40 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,75- 7,70 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,44 (d, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 2,1 1 -2,02 (m, 1 H), 1,31 (s, 12H), 1,13-1,06 (m, 2H), 0,91 -0,84 (m, 2H).

15 (3) 2-(3-(6-amino-5-(2-(metilamino)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona, **INT 14**



El intermedio **INT 14** se preparó de acuerdo con el Esquema 2 de manera análoga a las etapas 2 y 3 del **Ejemplo 6** sustituyendo el **INT 5** por el **INT13** en la etapa 2, y mediante un trabajo básico en la etapa 3 para proporcionar el **INT 14** como la amina libre.

20 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 446,3, ta = 0,71 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,21 (s, 1 H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,63 (t, 1 H), 7,51 (t, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,14-1,06 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H).

(4) N-(2-((4-amino-6-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-N-metilacrilamida

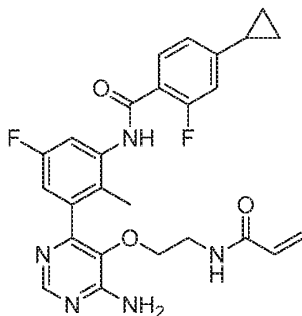
25 A una solución del **INT 14** (73 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (86 µl, 0,492 mmol) en THF (1,6 ml) a -20 °C se añadió cloruro de acrililo (14 µl, 0,172 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con solución acuosa de carbonato de sodio (2 M) y agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante SFC para proporcionar el **Ejemplo 12** como un sólido blanco.

30 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 500,4, ta = 0,93 min. ¹ H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) rótameros 8,26-8,18 (m, 1 H), 8,04-7,87 (m, 2H), 7,64-7,43 (m, 3H), 7,27 (s, 1 H), 7,16-7,03 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1 H), 6,85 y 6,69 (dd, total 1 H), 6,65-

6,58 (m, 1 H), 6,09 (d, 1 H), 5,60 (t, 1 H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,71 -3,60 (m, 2H), 3,04 y 2,76 (s, total 3H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,16-1,05 (m, 2H), 0,93-0,83 (m, 2H).

Ejemplo 13

N-(3-(5-(2-acrilamidoetoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



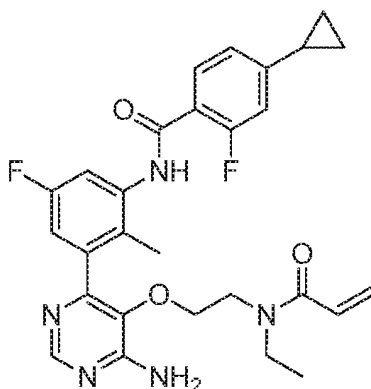
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxiethylamina con *N*-Boc-2-hidroxiethylamina en la etapa 1.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 494,2, ta = 0,91 min.

Ejemplo 14

10 *N*-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-etilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

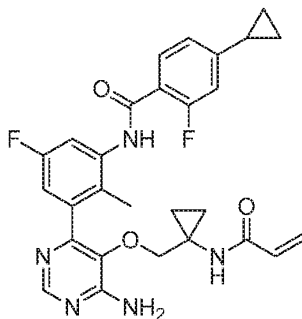
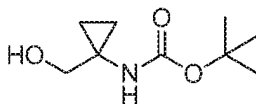


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxiethylamina con *N*-Boc-*N*-etil-2-hidroxiethylamina en la etapa 1.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 522,4, ta = 0,99 min.

15 **Ejemplo 15**

N-(3-(6-amino-5-(2-(*N*-(2-fluoroetil)acrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

Ejemplo 16*N*-(3-(5-((1-acrilamidociclopropil)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida(1) *N*-Boc-1-(hidroximetil)-ciclopropilamina, **INT 17**

5

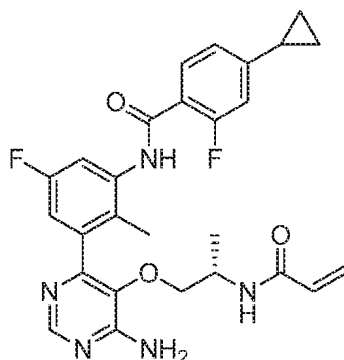
A una solución de 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropanocarboxilato de metilo (9,30 g, 43,20 mmol) en THF (45 ml) se añadió solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 40,0 ml, 80,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar **INT 17** bruto como un sólido blanco. MS (ESI): [M+H]⁺ 188,2. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,03 (s, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 3,38 (d, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,63-0,50 (m, 4H).

10

(2) *N*-(3-(5-((1-acrilamidociclopropil)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT 17** en la etapa 1.

15

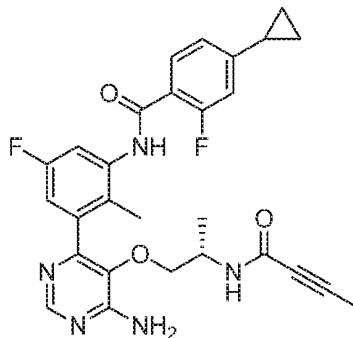
UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 520,4, ta = 0,95 min.**Ejemplo 17***(S)*-(3-(5-(2-acrilamidopropoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (*S*)-2-(Boc-amino)-1-propanol en la etapa 1.

20

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 508,2, ta = 0,95 min.**Ejemplo 18**

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(but-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

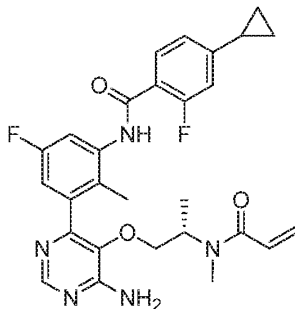


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (S)-2-(Boc-amino)-1-propanol en la etapa 1 y sustituyendo ácido acrílico con ácido butinóico en la etapa 4.

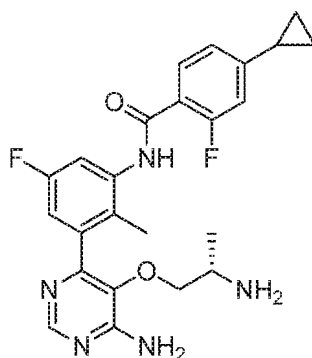
UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 520,2, ta = 0,97 min.

Ejemplo 19

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

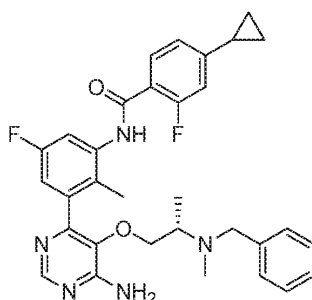


- 10 (1) (S)-*N*-(3-(6-amino-5-(2-aminopropoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 18**



El **INT 18** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al **INT 10** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (S)-2-(Boc-amino)-1-propanol en la etapa 1, y la sustitución de TFA con HCl en la etapa 3 para proporcionar **INT 18** como la sal de clorhidrato. UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 454,3, ta = 0,73 min.

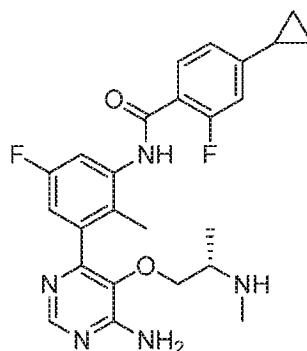
- 15 (2) (S)-*N*-(3-(6-amino-5-(2-(bencil(metil)amino)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 19**



A una solución del **INT 18** (que contiene 2 equivalentes de HCl, 590 mg, 1,12 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió DIPEA (0,489 ml, 2,80 mmol), seguido de ácido acético (0,321 ml, 5,60 mmol). Luego se añadió una solución de benzaldehído (131 mg, 23 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió cianoborohidruro de sodio (77 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió más cianoborohidruro de sodio (35 mg, 0,561 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora adicional. Se añadió formaldehído (37 % en agua, 1,00 ml, 13,45 mmol), y se continuó la agitación durante otra hora. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar **INT 19** como un sólido blanco.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 558,4, $t_r = 0,90$ min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,79 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,34-7,14 (m, 7H), 7,12-6,95 (m, 3H), 3,65- 3,56 (m, 1 H), 3,48 (d, 1 H), 3,39 (d, 1 H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 1 H), 2,03-1,99 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,1 1 -0,99 (m, 2H), 0,83-0,70 (m, 2H).

(3) (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(metilamino)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 20**



A una solución del **INT 19** (470 mg, 0,843 mmol) en MeOH (9 ml) se añadió Pd-C al 10 % (47 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal durante 18 hr. Se añadió más Pd-C al 10 % (47 mg), y la reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar **INT 20** bruto como un sólido de color marrón-gris.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 468,4, $t_r = 0,76$ min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,84 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,58-7,49 (m, 1 H), 7,28 (s a, 1 H), 7,09-7,00 (m, 3H), 3,34-3,25 (m, 3H), 3,17 (s a, 1 H), 2,17-1,98 (m, 7H), 1,67 (s a, 1 H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H).

(4) (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

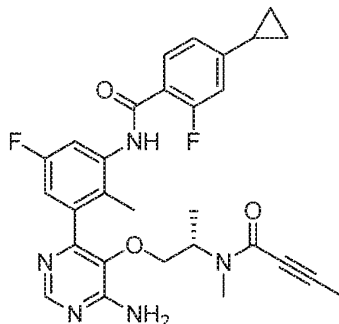
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 4 del **Ejemplo 6** sustituyendo **INT 10** con **INT 20**.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,3, $t_r = 0,99$ min.

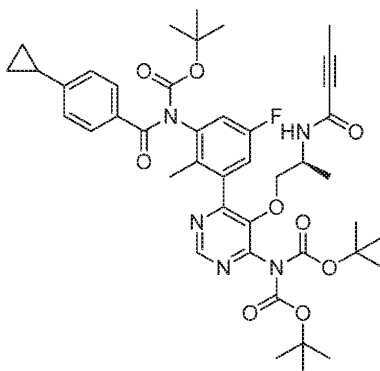
Ejemplo 20

(S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-

fluorobenzamida



(1) (5-(2-(but-2-inamido)propoxi)-6-(3-(**N**-(terc-butoxicarbonil)-4-ciclopropilbenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-4-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de (*S*)-terc-butilo, **INT 21**



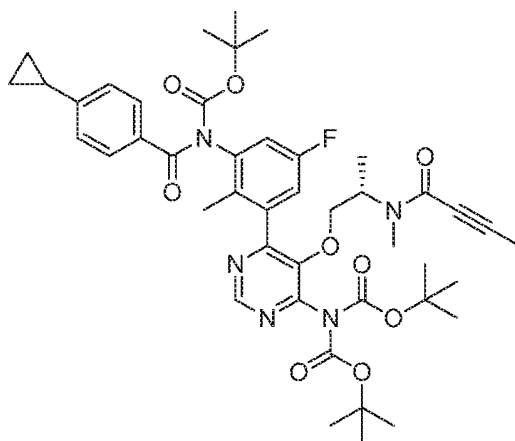
5

A una solución del **Ejemplo 18** (152 mg, 0,29 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIPEA (0,200 ml, 1,15 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (233 mg, 07 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más dicarbonato de di-terc-butilo (100 mg, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar **INT 21** como un residuo de color amarillo.

10

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 820,4, $t_r = 1,48$ min.

(2) terc-butoxicarbonil(6-(3-(*N*-(terc-butoxicarbonil)-4-ciclopropil-benzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-(2-(*N*-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)carbamato de (*S*)-terc-butilo, **INT 22**



15

A una solución del **INT 21** (257 mg, 0,31 mmol) y yodometano (0,040 ml, 0,64 mmol) en DMF (5,0 ml) a 0 °C se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 26 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas mientras se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en HCl acuoso (0,5 M) y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0 100 %) para proporcionar **INT 22**.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 834,5, $t_r = 1,49$ min.

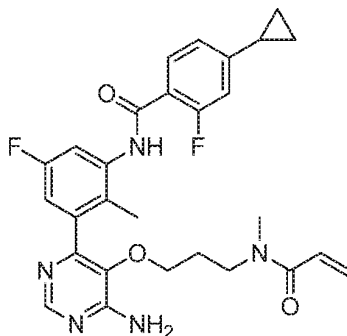
5 (3) (S)-N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

A una solución del **INT 22** (11,7 mg, 0,14 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió TFA (0,200 ml, 2,60 mmol) seguido de una gota de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo fue recolectado en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de EtOAc/MeOH, 0-15 %), seguido de la purificación mediante SFC para proporcionar el **Ejemplo 20**.

15 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 534,3, $t_r = 1,02$ min. 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) rotámetros 8,65-8,54 (m, 1 H), 8,38 y 8,33 (s, total 1 H), 8,19-8,05 (m, 2H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,90-6,82 (m, 1 H), 5,76 y 5,23 (s, total 2H), 4,99-4,92 y 4,76-4,68 (m, total 1 H), 3,54-3,45 (m, 1 H), 3,43-3,37 y 3,28-3,21 (m, total 1 H), 2,91 y 2,65 (s, total 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03-1,92 (solapamiento s y m, total 4H), 1,15-1,08 (m, 2H), 1,01 y 0,95 (d, total 3H), 0,83-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 21

N-(3-(6-amino-5-(3-(N-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropilo-2-fluorobenzamida

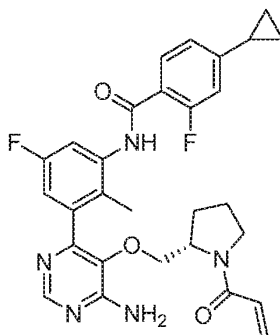


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con *N*-Boc-*N*-metil-3-hidroxiopropilamina en la etapa 1.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 522,4, $t_r = 0,95$ min.

Ejemplo 22

25 (S)-N-(3-(5-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropilo-2-fluorobenzamida

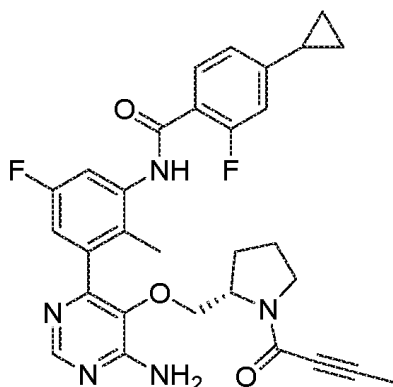


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (S)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)pirrolidina en la etapa 1.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 534,3, ta = 1,00 min.

Ejemplo 23

(S)-N-(3-(6-amino-5-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



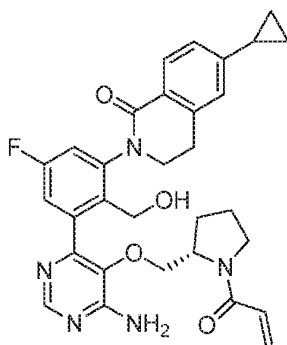
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (S)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)pirrolidina en la etapa 1 y sustituyendo ácido acrílico con ácido butinóico en la etapa 4.

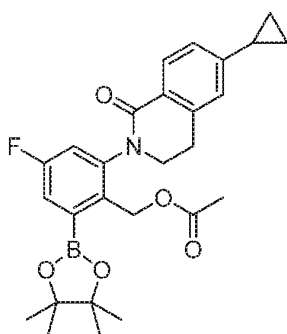
UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 546,3, ta = 1,02 min.

10 Ejemplo 24

(S)-2-(3-(5-((1-acriolpirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropilo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



15 (1) Acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo, **INT 23**

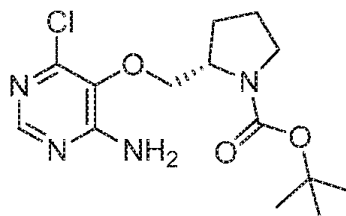


El **INT 23** se preparó siguiendo un procedimiento análogo al **INT 2** reemplazando 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno con éster del ácido acético 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

(WO2010/000633).

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 480,4, $t_r = 1,36$ min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,76 (s, 1 H), 7,49-7,46 (m, 1 H), 7,38-7,35 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 4,93 (d, 1 H), 4,07-3,98 (m, 1 H), 3,65-3,58 (m, 1 H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1 H), 1,91 (s, 3H), 1,31 (s, 12H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H).

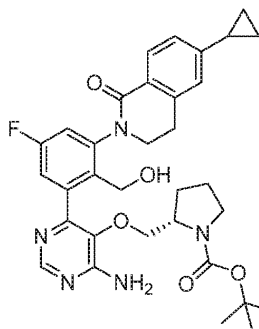
- 5 (2)-(((4-amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, **INT 24**



El **INT 24** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxi-etilamina con (S)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)pirrolidina.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 329,2, $t_r = 0,97$ min.

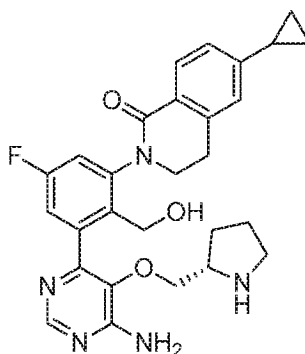
- 10 (3) 2-(((4-amino-6-(3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, **INT 25**



- 15 A una solución del **INT 24** (contenido 66 %, 200 mg, 0,40 mmol) en DME (3,0 ml) y agua (0,43 ml) se añadió **INT 23** (212 mg, 0,44 mmol) seguido de una solución acuosa de carbonato de sodio (1 M, 1 ml, 1,20 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de NaOH (2 M, 2,0 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar **INT 25** como un sólido de color beige.

- 25 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 604,5, $t_r = 1,20$ min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,21 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,04-6,87 (s a, 2H), 4,86-4,66 (m, 1 H), 4,31 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 1 H), 3,81 -3,70 (m, 2H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,35-3,00 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 1 H), 1,64-1,44 (m, 4H), 1,40-1,24 (m, 9H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 2H).

- (4) (S)-2-(3-(6-amino-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona, **INT 26**



El **INT 26** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 3 del **Ejemplo 6** sustituyendo **INT 9** con **INT 25**.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 504,4, $t_r = 0,75$ min.

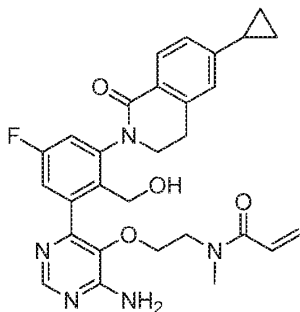
- 5 (5) (S)-2-(3-(5-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetilo)fenil)-6-ciclopropilo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 4 del **Ejemplo 6** sustituyendo **INT 10** con **INT 26**.

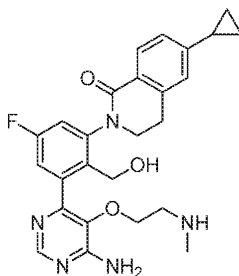
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 558,4, $t_r = 0,98$ min.

10 Ejemplo 25

N-(2-((4-amino-6-(3-(6-ciclopropilo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetilo)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-*N*-metilacrilamida



- 15 (1) 2-(3-(6-amino-5-(2-(metilamino)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-5-fluoro-2-(hidroximetil)-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, **INT 27**



El **INT 27** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** de manera análoga a **INT 26** reemplazando **INT 24** con **INT 8** en la etapa 3, y purificando la sal de TFA sobre un cartucho SPE (resina PL-HCO₃ MP) para proporcionar **INT 27** como la amina libre en la etapa 4.

- 20 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 478,3, $t_r = 0,62$ min.

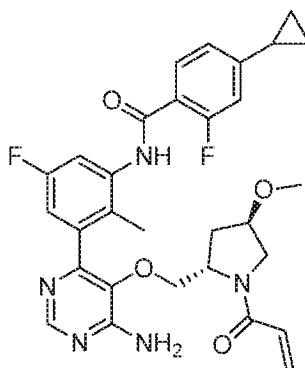
(2) N-(2-((4-amino-6-(3-(6-ciclopropilo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetilo)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-N-metilacrilamida

A una solución del **INT 27** (amina libre, 130 mg, 0,272 mmol) y DIPEA (0,238 ml, 361 mmol) en DCM (9,0 ml) a -20 °C se añadió una solución de cloruro de acrilóilo (24,64 mg, 0,272 mmol) en DCM (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM y se vertió en salmuera. La capa acuosa se extrajo además con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron. El filtrado se cargó directamente en un cartucho de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de heptano/acetona, 0-80 %) para proporcionar un sólido blanco. El residuo se trituró en acetonitrilo, se filtró, y se enjuagó con acetonitrilo. El sólido se secó al vacío para proporcionar el **Ejemplo 25** como un sólido blanco.

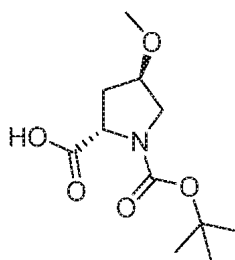
10 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 530,5, ta = 0,89 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) rótameros 8,23-8,16 (m, 1 H), 7,83-7,77 (m, 1 H), 7,43-7,32 (m, 1 H), 7,20-7,04 (m, 5H), 6,70-6,60 (m, 1 H), 6,1 1 -6,00 (m, 1 H), 5,69-5,53 (m, 1 H), 4,77-4,61 (m, 1 H), 4,37-4,24 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 1 H), 3,83-3,73 (m, 1 H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1 H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1 H), 2,89-2,55 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 1 H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,81 -0,74 (m, 2H).

Ejemplo 26

15 N-(3-(5-((2S,4R)-1-acrilóil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



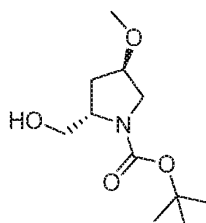
(1) ácido (2S,4R)-N-Boc-4-metoxipirrolidina-2-carboxílico, **INT 28**



20 El **INT 28** se preparó siguiendo un procedimiento análogo al del documento WO2002/102790.

MS (ESI): [M-H]⁻ 244,2, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) rótameros 4,05-3,97 (m, 1 H), 3,95-3,87 (m, 1 H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,25-2,1 1 (m, 1 H), 1,99-1,91 (m, 1 H), 1,39 y 1,33 (s, total 9H).

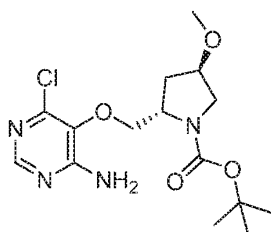
(2) ácido (2S,4R)-N-Boc-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidina, **INT 29**



5 A una solución del **INT 28** (5,00 g, 20,39 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió por goteo una solución de complejo de tetrahidrofurano de borano (1 M en THF, 30,6 ml, 30,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió por goteo agua (80 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar **INT 29** bruto como un líquido incoloro.

MS (ESI): [M+H-tBu]176,1, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 4,69 (t, 1 H), 3,94-3,88 (m, 1 H), 3,73 (s, v a, 1 H), 3,48-3,36 (m, 3H), 3,31-3,22 (m, 1 H), 3,20 (s, 3H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

10 (3) 2-(((4-amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)metil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo, **INT 30**



El **INT 30** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 1 del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT 29**.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 359,3, ta = 0,91 min.

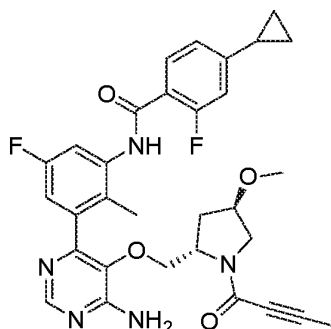
15 (4) *N*-(3-(5-(((2S,4R)-1-acriloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo **INT 8** con **INT 30** en la etapa 2.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 564,4, ta = 0,98 min.

20 **Ejemplo 27**

N-(3-(6-amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-inoil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

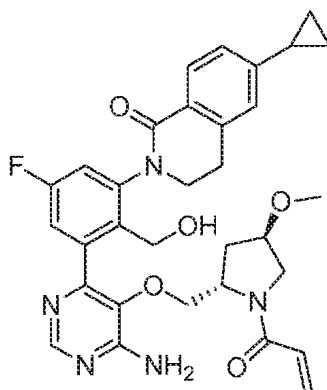


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con **INT 29** en la etapa 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en la etapa 4.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 576,4, ta = 1,01 min.

Ejemplo 28

30 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-acriloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona

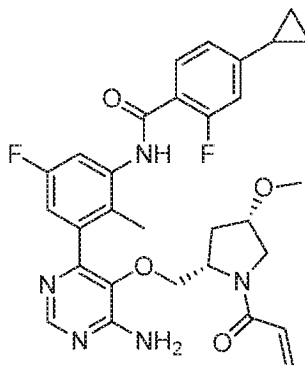


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 24** sustituyendo **INT 24** con **INT 30** en la etapa 3.

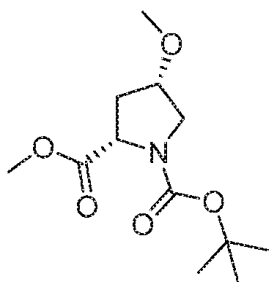
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 588,5, $t_r = 0,95$ min.

5 Ejemplo 29

N-(3-(5-(((2S,4S)-1-acriloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



(1) *N*-Boc-4-metoxipirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo, **INT 31**



10

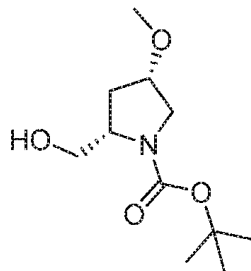
A una solución de *N*-Boc-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (3,00 g, 12,23 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió óxido de plata (2,83 g, 12,23 mmol) seguido de yodometano (15,0 ml, 240,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 4 h. Se añadió más yodometano (5,0 ml, 80,32 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 5 horas adicionales. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se diluyó con éter dietílico y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar **INT 31** bruto como un aceite amarillo pálido.

15

MS (ESI): $[M+H]^+$ 260,3, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) rótameros 4,30-4,23 (m, 1 H), 3,95- 3,91 (m, 1 H), 3,64 y 3,61 (s, total 3H), 3,55-3,50 (m, 1 H), 3,27-3,21 (m, 1 H), 3,17 y 3,16 (s, total 3H), 2,42-2,28 (m, 1 H), 2,06-1,97 (m, 1 H), 1,41 y 1,34 (s, total 9H).

20

(2) (2S,4S)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidina, **INT 32**



5 A una solución del **INT 31** (3,10 g, 96 mmol) en THF (120 ml) a 0 °C se añadió solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 11,96 ml, 23,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se vertió en agua helada. La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, luego se extrajo con éter dietílico. La capa acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar **INT 32** bruto como un aceite incoloro.

10 MS (ESI): [M+H]⁺ 232,3, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 4,64 (t, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,68- 3,44 (m, 3H), 3,32-3,26 (m, 1 H), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1 H), 2,04-1,97 (m, 1 H), 1,42-1,34 (m, 1 H), 1,40 (s, 9H).

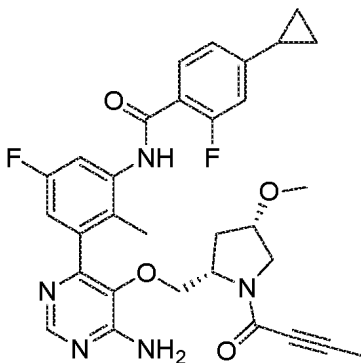
(3) *N*-(3-(5-(((2S,4S)-1-acriloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxiethylamina con **INT 32** en la etapa 1.

15 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 564,4, ta = 0,99 min.

Ejemplo 30

N-(3-(6-amino-5-(((2S,4S)-1-(but-2-inoil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

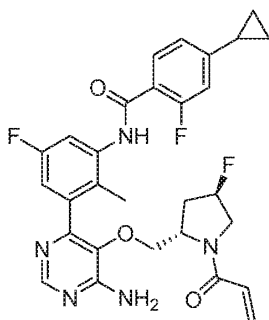
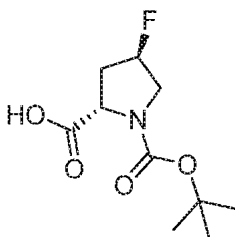


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxiethylamina con **INT 32** en la etapa 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en la etapa 4.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 576,4, ta = 1,02 min.

Ejemplo 31

25 *N*-(3-(5-((2S,4R)-1-acriloil-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

(1) ácido (2S,4R)-*N*-Boc-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico, **INT 33**

Una solución de *N*-Boc-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (250 g, 1,02 mol), trifenilfosfina (401 g, 53 mmol) y ácido benzoico (187 g, 1,53 mol) en THF (3,50 l) se enfrió hasta alcanzar una temperatura interna de -4 °C, después se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno, 625 ml, 43 mmol) en THF (1,50 l) dentro de 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo fue recolectado en éter dietílico (2,5 l) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C, el sólido blanco se separó mediante filtración, y se lavó con etanol frío. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 4: 1 de hexano caliente/EtOAc (1,5 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 10 °C y se trató con hexano (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se formó un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con hexano frío (150 ml). El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; hexano/EtOAc 4:1) para proporcionar *N*-Boc-4-(benzoiloxi)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-2-metilo como un sólido blanco.

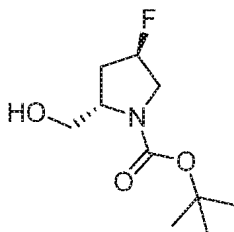
A una solución de *N*-Boc-4-(benzoiloxi)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-2-metilo (248 g, 0,71 mol) en MeOH (4,5 l) se añadió carbonato de sodio (98 g, 0,92 mol) seguido de más MeOH (0,5 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 1 L. La solución se diluyó con EtOAc (5,0 l), se enfrió a 5 °C y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y una mezcla 1: 1 de salmuera y agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó a partir de DCM/hexano para proporcionar *N*-Boc-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-2-metilo como un sólido blanco.

A una solución de *N*-Boc-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-2-metilo (270 g, 1,10 mol) en DCM (2,6 l) a -80 °C se añadió por goteo trifluoruro de (dietilamino)azufre (567 ml, 4,29 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 78 °C y después se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriado a 10 °C. Durante la adición, la temperatura interna se mantuvo por debajo de 5 °C. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de hexano/EtOAc, 10-40 %) para proporcionar *N*-Boc-4-fluoropirrolidina-2-carboxilato de (2S,4R)-2-metilo como un sólido de color amarillo.

A una solución de *N*-Boc-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4R)-2-metilo (13,0 g, 52,58 mmol) en dioxano (270 ml) a 15 °C se añadió por goteo a una solución de hidróxido de sodio (4,2 g, 105,00 mmol) en agua (30 ml). La mezcla se enfrió a 7 °C y la suspensión se agitó a 7 °C durante la noche. Se añadió ácido acético (80 ml) y la mezcla se diluyó con DCM. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico/hexano para proporcionar **INT 33** como un sólido blanco.

MS (ESI): [M-H]⁻ 232,2. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) rótameros 12,72 (s a, 1 H), 5,40- 5,21 (m, 1 H), 4,22-4,13 (m, 1 H), 3,72-3,58 (m, 1 H), 3,58-3,36 (m, 1 H), 2,60-2,44 (m, 1 H, solapando con pico disolvente), 2,19-1,97 (m, 1 H), 1,41 y 1,36 (s, total 9 H).

(2) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)-4-fluoropirrolidina, **INT 34**



5 A una solución del **INT 33** (5,00 g, 21,44 mmol) en THF (105 ml) a 0 °C se añadió por goteo una solución de complejo de tetrahidrofurano de borano (1 M en THF, 32,2 ml, 32,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió por goteo agua (100 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar **INT 34** bruto como un aceite amarillo.

10 MS (ESI): [M+H-tBu]⁺ 164,2, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 5,23 (d, 1 H), 4,74 (t, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,74-3,62 (m, 1 H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,41 -3,23 (m, 1 H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

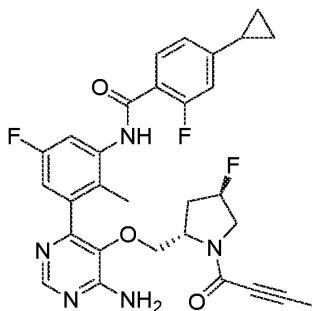
(3) *N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-acriloil-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxiethylamina con **INT 34** en la etapa 1.

15 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 552,5, ta = 1,00 min.

Ejemplo 32

N-(3-(6-amino-5-(((2*S*,4*R*)-1-(but-2-inoil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

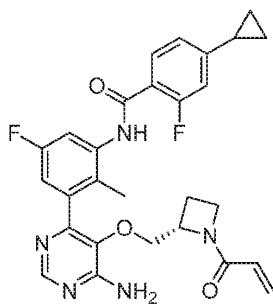


20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxiethylamina con **INT 34** en la etapa 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido 2-butinoico en la etapa 4.

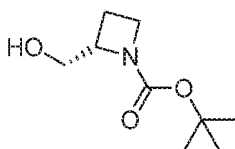
UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 564,5, ta = 1,03 min.

Ejemplo 33

25 (*S*)-*N*-(3-(5-(((1-acriloilazetidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



(1) (S)-N-Boc-2-(hidroximetil)azetidina, **INT 35**



5 El **INT 35** se preparó de acuerdo con el Esquema 2 siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 2 del **Ejemplo 26** sustituyendo **INT 28** con ácido (S)-N-Boc-azetidina-2-carboxílico.

MS (ESI): [M+H]⁺ 188,1.

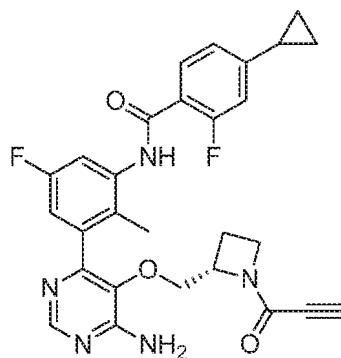
(2) (S)-N-(3-(5-((1-acriloilazetidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo N-Boc-N-metil-2-hidroxietilamina con **INT 35** en la etapa 1.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 520,2, ta = 0,96 min.

Ejemplo 34

(S)-N-(3-(6-amino-5-((1-propiloilazetidín-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



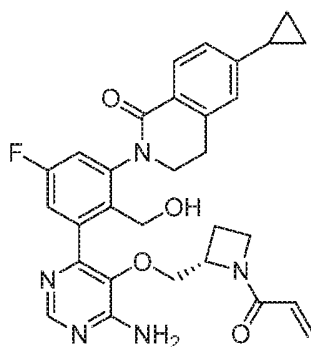
15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo N-Boc-N-metil-2-hidroxietilamina con **INT 35** en la etapa 1, y reemplazando el ácido acrílico con ácido propiónico en la etapa 4.

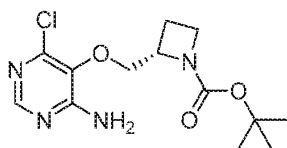
UPLC-MS (ESI): [M+H]⁺ 518,3, ta = 0,96 min.

20 **Ejemplo 35**

(S)-2-(3-(5-((1-acriloilazetidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



(1) 2-(((4-amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)metil)azetidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, **INT 36**



5 El **INT 36** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 1 del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-hidroxietilamina con **INT 35**.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 315,1, ta = 0,91 min.

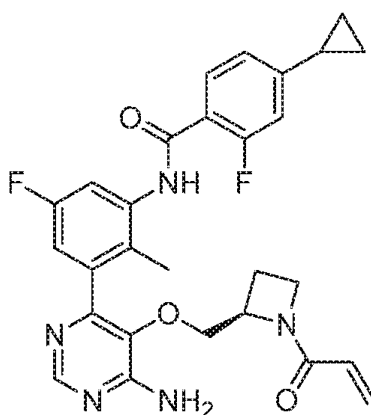
(2) (S)-2-(3-(5-((1-acriloilazetidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 24** sustituyendo **INT 24** con **INT 36** en la etapa 3.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 544,4, ta = 0,94 min.

Ejemplo 36

(R)-N-(3-(5-((1-acriloilazetidín-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

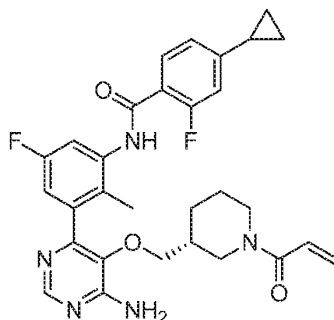


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 33** sustituyendo ácido (S) -*N*-Boc-azetidina-2-carboxílico con ácido (R) -*N*-Boc-azetidina-2-carboxílico en la etapa 1.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 520,3, ta = 0,99 min.

Ejemplo 37

20 (R)-N-(3-(5-((1-acriloilpiperidin-3-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropilo-2-

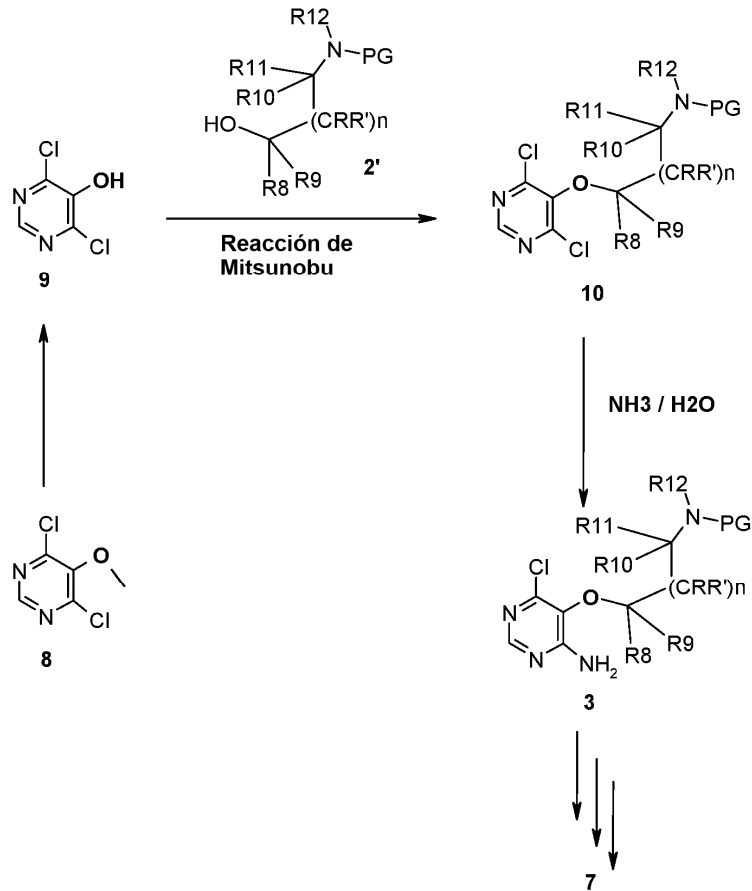
fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 2** siguiendo un procedimiento análogo al del **Ejemplo 6** sustituyendo *N*-Boc-*N*-metil-2-hidroxietilamina con (*R*)-*N*-Boc-3-(hidroximetil)piperidina en la etapa 1.

5 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 548,5, ta = 1,02 min.

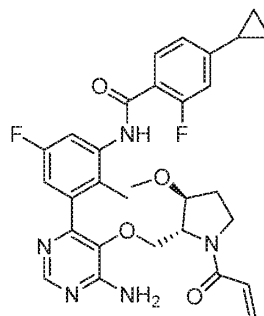
Alternativamente, los agentes de la invención pueden prepararse mediante una secuencia de reacción que implica desprotección por ejemplo, con un ácido de Lewis de 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina 8 para rendir 4,6-dicloro-5-hidroxioxi-pirimidina 9, seguido de una reacción de Mitsunobu del pirimidinol con un compuesto de alcohol 2' usando un azodicarboxilato apropiado, tal como DIAD, y Smopex-301 o trifenilfosfina para proporcionar el intermedio 10, seguido de una sustitución aromática nucleófila por ejemplo, con amoníaco en agua para proporcionar el intermedio de aminopirimidina 3, Luego el intermedio 3 se convierte en un compuesto final de la invención, es decir, un compuesto 7, por las secuencias de reacción descritas anteriormente del Esquema 1 y/o el esquema 2, es decir, un acoplamiento de Suzuki con un éster borónico usando un catalizador apropiado, tal como dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II), desprotección usando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl, seguido de la formación de amida por ejemplo, de la sal de amonio o la amina libre con un ácido y utilizando un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como T3P, y una base apropiada, tal como DIPEA, o con un cloruro de ácido usando una base apropiada, tal como DIPEA, como se muestra en el Esquema 3 a continuación:

Esquema 3:



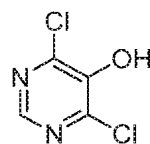
Ejemplo 38

N-(3-(5-(((2R,3S)-1-acriolil-3-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropilo-2-fluorobenzamida



5

(1) 4,6-dicloropirimidin-5-ol, **INT 37**



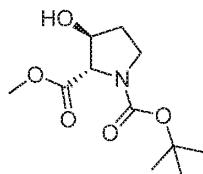
10

A una solución de 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina (5,00 g, 27,93 mmol) en DCE (80 ml) a 0 °C se añadió cloruro de aluminio (5,48 g, 10 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 50 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 0° y se añadió lentamente una solución de HCl acuoso (1 M, 40 ml) seguido de MeOH (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 min, después se diluyó con agua y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH (10: 1, 2 x 100 ml) y EtOAc (1 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar **INT 37** bruto como sólido de color beige.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M-H]^-$ 163,0, $t_r = 0,45$ min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 1 1,71 (s a, 1 H), 8,39 (s, 1 H).

(2) *N*-Boc-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo, **INT 38**



5

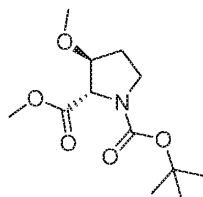
A una solución del ácido (2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico (4,10 g, 17,73 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se añadió carbonato de potasio (4,00 g, 28,94 mmol) seguido de yodometano (1,3 ml, 20,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió yodometano (0,70 ml, 19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-50 %) para proporcionar el **INT 38** como un aceite incoloro.

10

MS (ESI): $[M+H]^+$ 246,2, 1H RMN (CDCl₃): δ (ppm) rótameros 4,42 (s a, 1 H), 4,29 y 4,18 (s, total 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 3H), 2,13-2,03 (m, 1 H), 1,97-1,88 (m, 1 H), 1,46 y 1,41 (s, total 9H).

15

(3) *N*-Boc-3-metoxi-pirrolidina-2-carboxilato de (2*S*,3*S*)-metilo, **INT 39**



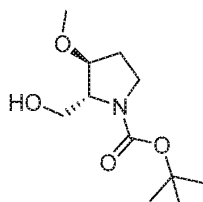
20

A una solución de **INT 38** (2,53 g, 10,33 mmol) en DMF (25,0 ml) se añadió yodometano (3,2 ml, 60 mmol) seguido de óxido de plata(I) (7,18 g, 31,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar **INT 39** bruto como un aceite incoloro.

1H RMN (CDCl₃): δ (ppm) rótameros 4,41 y 4,26 (s, total 1 H), 3,94-3,87 (m, a, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,1 1 -1,95 (m, 2H), 1,46 y 1,41 (s, total 9H).

25

(4) (2*R*,3*S*)-*N*-Boc-2-hidroxi-metil-3-metoxi-pirrolidina, **INT 40**



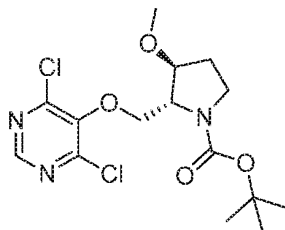
30

A una solución del **INT 39** (2,28 g, 8,81 mmol) en THF (25 ml) se añadió cloruro de litio (1,12 g, 26,40 mmol) seguido de borohidruro de sodio (1,00 g, 26,40 mmol). Se añadió EtOH (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La capa acuosa se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 15-

100 %) para proporcionar el **INT 40** como un líquido incoloro.

MS (ESI): $[M+H]^+$ 232,2, 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rótameros 4,03-3,92 y 3,89-3,77 (m, a, total 2H), 3,72-3,55 (m, a, 2H), 3,52-3,30 (solapamiento m, 2H y s, 3H), 2,01 -1,92 (m, a, 2H), 1,47 (s, 9H).

(5) 2-(((4,6-dicloropirimidin-5-il)oxi)metil)-3-metoxipirrolidina-1-carboxilato de (2R,3S)-terc-butilo, **INT 41**

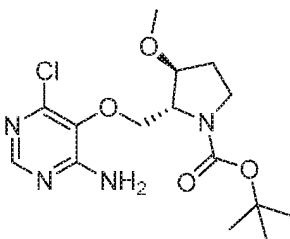


5

A una solución del **INT 37** (105 mg, 0,64 mmol) y **INT 40** (221 mg, 0,96 mmol) en THF(12 ml) se a nadi  trifenilfosfina (250 mg, 0,96 mmol) seguido de la adición por goteo de DIAD (0,186 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60  C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-40 %) para proporcionar el **INT 41** como un residuo incoloro.
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 322,1, $t_a = 1,17$ min. 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rótameros 8,57 y 8,54 (s, total 1 H), 4,35-3,91 (m, 4H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,42 (s, 2,24-1,97 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

10

(6) 2-(((4-amino-6-cloropirimidin-5-il)oxi)metil)-3-metoxipirrolidina-1-carboxilato de (2R,3S)-terc-butilo, **INT 42**



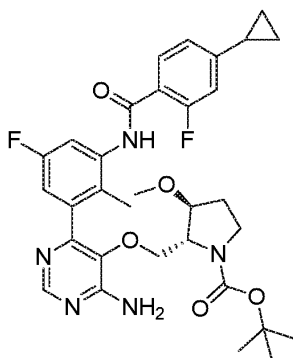
15

A una solución del **INT 41** (173 mg, 0,46 mmol) en 2-propanol (5,0 ml) se a nadi  una solución de hidróxido de amonio acuoso al 33 % (2,7 ml, 22,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 80  C durante 5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-50 %) para proporcionar el **INT 42** como un aceite incoloro.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 359,2, $t_a = 0,92$ min. 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) rótameros 8,08 (s, 1 H), 6,22 y 5,78 (s a, total 2H), 4,25-3,95 (m, a, 4H), 3,61 -3,37 (m, 5H, incluyendo s, 3H, at δ 3,40), 2,18-1,95 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

20

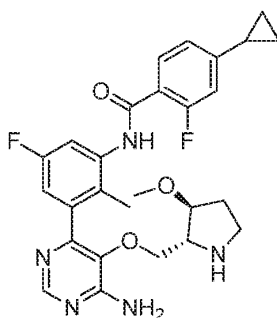
(7) *N*-(3-(5-(((2R,3S)-1-acriloil-3-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 43**



El **INT 43** se preparó de acuerdo con el **Esquema 3** siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 2 del **Ejemplo 6** sustituyendo **INT 8** con **INT 42**.

25 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 610,5. $t_a = 1,21$ min.

(8) *N*-(3-(6-amino-5-(((2*R*,3*S*)-3-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 44**



5 El **INT 4** se preparó de acuerdo con el **Esquema 3** siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 3 del **Ejemplo 6** reemplazando **INT 9** con **INT 43** y purificando el bruto mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/(MeOH con hidróxido de amonio acuoso al de 2 %), 5-65 %) para proporcionar **INT 44** como la amina libre.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 510,3, ta = 0,77 min.

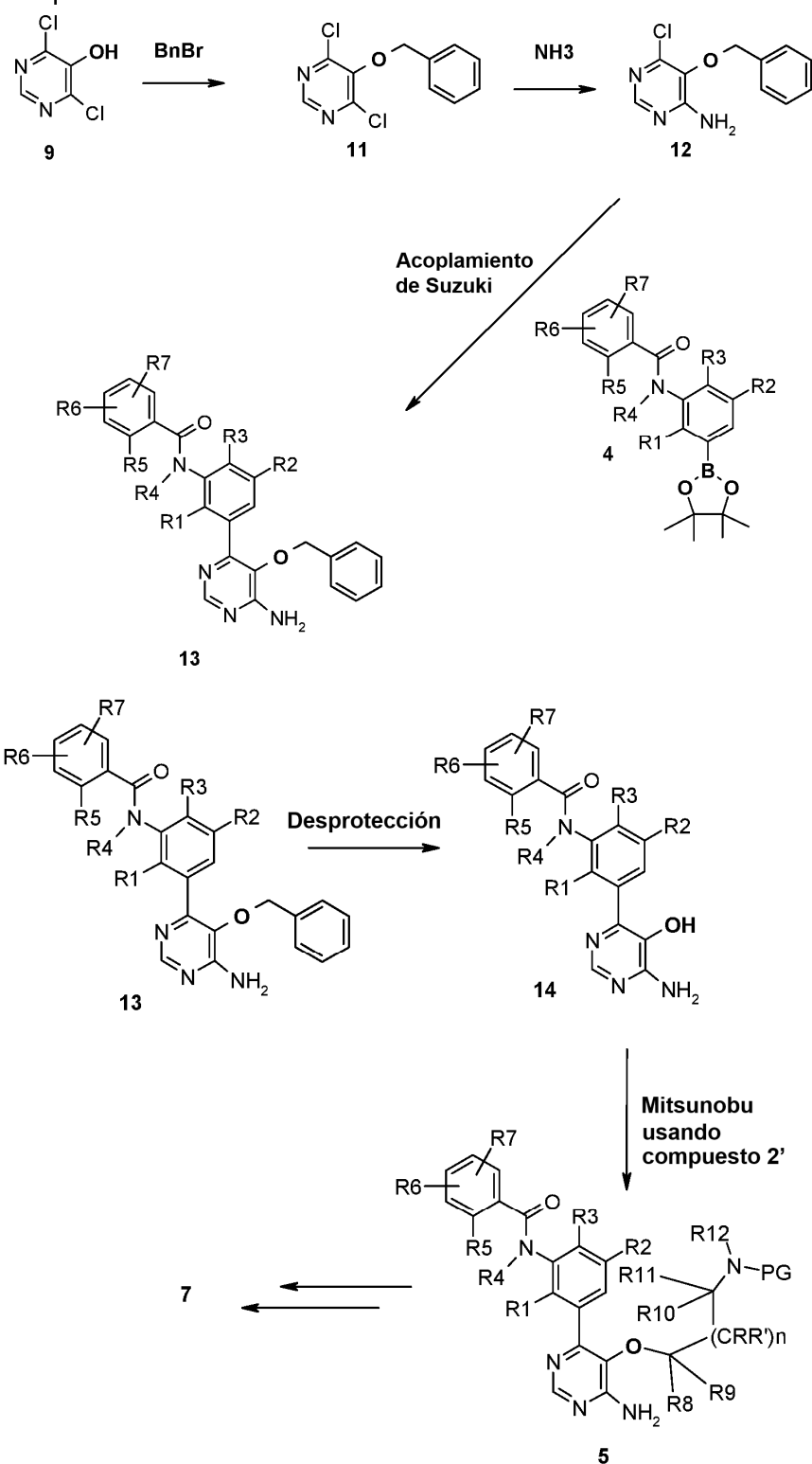
(9) *N*-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-acriloil-3-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Esquema 3** siguiendo un procedimiento análogo al de la etapa 4 del **Ejemplo 6** sustituyendo **INT 10** con **INT 44**.

15 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 564,3, ta = 0,98 min. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) rótameros 8,60 y 8,55 (s, total 1 H), 8,42 y 8,36 (s, total 1 H), 8,20-8,13 (m, 1 H), 8,13-8,04 (m, 1 H), 7,07-7,01 (m, 1 H), 6,96-6,83 (m, 2H), 6,47-6,32 (m, 2H), 5,79 (s, v br, 2H), 5,72- 5,66 (m, 1 H), 4,21 -4,16 y 3,70-3,42 y 3,33-3,28 (m, total 6H), 3,26 y 3,20 (s, total 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1 H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,84-0,75 (m, 2H).

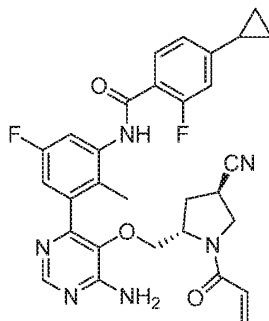
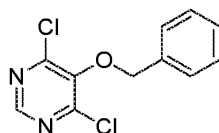
Alternativamente, los agentes de la invención pueden prepararse mediante una secuencia de reacción que implica alquilación de 4,6-dicloro-5-hidroxi-pirimidina 9 con bromuro de bencilo utilizando una base apropiada, tal como carbonato potásico, seguido de sustitución aromática nucleófila con hidróxido de amonio para proporcionar la aminopirimidina 12, acoplamiento de Suzuki con un éster borónico 4 usando un catalizador apropiado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) para proporcionar el intermedio 13 bencilado. La escisión del grupo bencilo, por ejemplo, por hidrogenación, seguido de una reacción de Mitsunobu del pirimidinol con un alcohol de fórmula 2' usando un azodicarboxilato adecuado, tal como DIAD, y Smopex-301 o trifenilfosfina, desprotección usando un ácido apropiado, tal como TFA o HCl, seguido de la formación de amida de la sal de amonio o la amina libre con un ácido usando un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como T3P, y una base apropiada, tal como DIPEA, o con un cloruro de ácido usando una base apropiada, tal como DIPEA, para proporcionar un compuesto final de la invención, es decir, un compuesto de fórmula 7, como se muestra en el Esquema 4 a continuación:

Esquema 4:



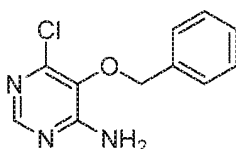
Ejemplo 39

N-(3-(5-((2*S*,4*R*)-1-acriloil-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

5 (1) 5-(Benciloxi)-4,6-dicloropirimidina, **INT 45**

A una solución del **INT 37** (contenido 90 %, 6,50 g, 35,50 mmol) se añadió en DMF (120 ml) de bromuro de bencilo (8,42 ml, 70,90 mmol) seguido de carbonato de potasio (14,70 g, 106,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-10 %) para proporcionar el **INT 45** como un aceite incoloro.

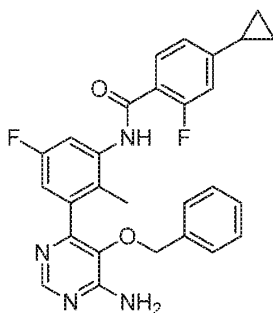
UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 255,1, ta = 1,15 min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,72 (s, 1 H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 3H), 5,19 (s, 2H).

15 (2) 5-(Benciloxi)-6-cloropirimidin-4-amina, **INT 46**

A una solución del **INT 45** (8,24 g, 32,30 mmol) en 2-propanol (100 ml) se añadió una solución de hidróxido de amonio acuoso al 26 % (93 ml, 614 mmol) en un autoclave. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar **INT 46** bruto como un sólido blanco.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 236,1, ta = 0,84 min. 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,98 (s, 1 H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,25 (s, 2H), 4,95 (s, 2H).

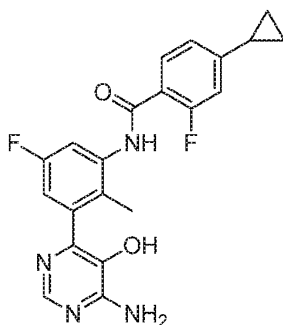
(3) *N*-(3-(6-amino-5-(benciloxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 47**



5 A una solución del **INT 46** (contenido 90 %, 500 mg, 91 mmol) en DME (7,0 ml) y agua (1,0 ml) se añadió **INT 5** (947 mg, 2,29 mmol) seguido de una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 2,86 ml, 5,73 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, luego se añadió dicloruro bis(trifenil-fosfina)paladio(II) (67,0 mg, 0,095 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla se particionó entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar **INT 47** como un sólido amarillo.

10 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 487,4, ta = 1,15 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9,80 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,66 (t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,1 1 -6,91 (m, 7H), 4,55 (s, 2H), 2,08-1,95 (solapamiento s y m, total 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,85-0,74 (m, 2H).

(4) *N*-(3-(6-amino-5-hidroxipirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida, **INT 48**

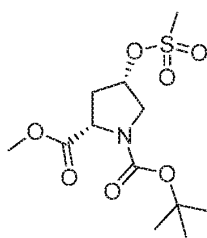


15 A una solución del **INT 47** (1,16 g, 2,38 mmol) en THF (20 ml) se añadió Pd-C (1,16 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal durante 48 h. La mezcla se diluyó con MeOH (10 ml) y se filtró sobre una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se suspendió en DCM (20 ml) y se añadió TFA (0,918 ml, 92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se vertió en una mezcla de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar **INT 48** como un sólido de color beige.

20

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 397,2, ta = 0,80 min. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9,76 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,59-7,48 (m, 1 H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,98- 6,91 (m, 1 H), 6,66 (s a, 2H), 2,1 1 -1,94 (solapamiento s y m, total 4H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,87-0,71 (m, 2H).

(5) *N*-Boc-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-2-metilo, **INT 49**

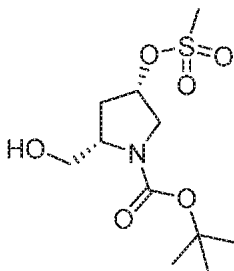


25 A una solución de *N*-Boc-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (11,50 g, 46,88 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió DIPEA (9,70 ml, 55,54 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (4,30 ml, 55,18 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más DIPEA (1,50 ml, 8,59 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,60 ml, 7,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora adicional. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente de DCM/EtOAc, 5-15 %) seguido de una segunda purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; ciclohexano/EtOAc gradiente, 0-100 %) para proporcionar **INT 49** como un aceite amarillo.

MS (ESI): [M+H]⁺ 324,2, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) rótameros 5,24 (m, a, 1 H), 4,55-4,48 y 4,44-4,37 (m, total 1 H), 3,84-3,70 (solapamiento s y m, total 5H), 3,02 (s, 3H), 2,58-2,47 (m, a, 2H), 1,48 y 1,43 (s, total 9 H).

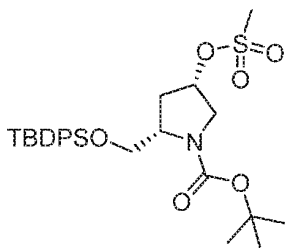
(6) (2S,4S)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidina, **INT 50**



A una solución del **INT 49** (12,52 g, 38,72 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió por goteo una solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 676 ml, 135,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La capa acuosa se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Los dos residuos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 25-100 %; seguido de gradiente de EtOAc/MeOH, 0-10 %) para proporcionar **INT 50** como una resina incolora.

MS (ESI): [M+H-tBu]⁺ 240,1. ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) rótameros 5,15-5,10 (m, a, 1 H), 4,37-4,29 y 4,07-3,87 (m, total 2H), 3,81 -3,62 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,37-2,25 y 2,1 -2,02 (m, total 2H), 1,40 y 1,38 (s, total 9H).

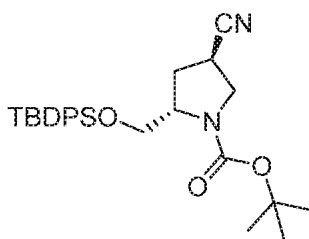
(7) (2S,4S)-*N*-Boc-2-((terc-butildifenilsilil)oximetil)-4-((metilsulfonil)oxi)-pirrolidina, **INT 51**



A una solución del **INT 50** (11,00 g, 37,24 mmol) en DCM (100 ml) se añadió imidazol (4,30 g, 63,16 mmol) seguido de terc-butilclorodifenilsilano (11,0 ml, 42,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión se filtró sobre una capa delgada de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-50 %) para proporcionar el **INT 51** como un aceite incoloro.

UPLC-MS: MS (ESI): [M+H-tBut] 534,3, ta = 1,50 min. ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) rótameros 7,69-7,62 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 5,28-5,16 (m, a, 1 H), 4,17-4,07 y 4,05-3,97 (m, total 1 H), 3,94-3,87 (m, 1 H), 3,87-3,80 (m, 1 H), 3,64-3,50 (m, 2H), 2,91 (s a, 3H), 2,71-2,61 y 2,40-2,30 (m, total 2H), 1,43 y 1,33 (s, total 9H), 1,06 (s, 9H).

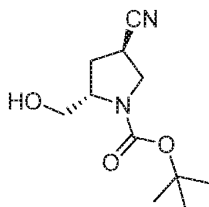
(8) (2S,4R)-*N*-Boc-2-((terc-butildifenilsilil)oximetil)-4-(ciano)pirrolidina, **INT 52**



5 A una solución del **INT 51** (5,06 g, 9,48 mmol) en DMF (75 ml) se añadió cianuro de sodio (1,39 g, 28,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-25 %) para proporcionar el **INT 52** como una resina incolora.

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) rótameros 7,65-7,55 (m, 4H), 7,47-7,31 (m, 6H), 4,13-4,05 y 4,02-3,91 y 3,78-3,57 (m, total 5H), 3,39-3,29 (m, 1 H), 2,52-2,21 (m, 2H), 1,48 y 1,34 (s, total 9H), 1,05 (s, 9H).

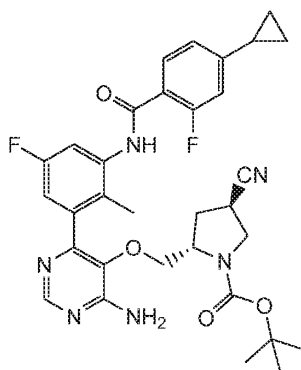
(9) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-(hidroximetil)-4-(ciano)pirrolidina, **INT 53**



10 A una solución del **INT 52** (2,95 g, 6,35 mmol) en THF (30 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 7,5 ml, 7,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró y el residuo fue recolectado en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de ciclohexano/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar el **INT 53** como un residuo incoloro.

15 MS (ESI): [M+H-tBu]⁺ 171,1, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 4,14-3,83 (m, a, 2H), 3,75-3,53 (m, 4H), 3,35-3,19 (m, a, 1 H), 2,40-2,26 y 2,23-2,10 (m, total 2H), 1,47 (s, 9H).

(10) 2-(((4-amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-il)oxi)metil)-4-cianopirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-terc-butilo, **INT 54**

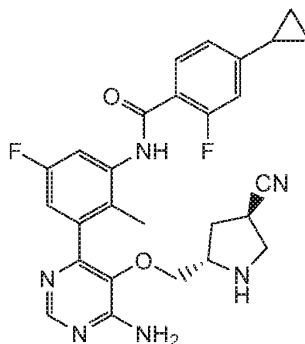


20 A una solución del **INT 48** (240 mg, 0,61 mmol) y **INT 53** (274 mg, 1,21 mmol) en THF (15 ml) se añadió SMOPEX-301 (1 mmol/g, 51 g, 51 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se añadió por goteo DIAD a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de TBME/EtOAc, 0-100 %) para proporcionar el **INT 54** como un aceite incoloro.

25 UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]⁺ 605,3, ta = 1,14 min.

(11) *N*-(3-(6-amino-5-(((2*S*,4*R*)-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-

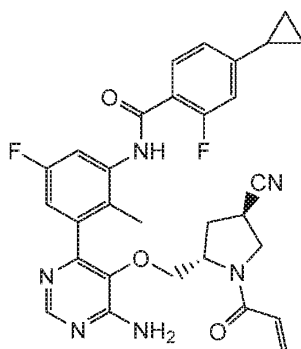
fluorobenzamida, **INT 55**



5 A una solución del **INT 54** (contenido 83 %, 313 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) seguido de una gota de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de DCM/(MeOH con hidróxido de amonio acuoso al 2 %), 0-40 %) para proporcionar **INT 55** como la amina libre como un residuo incoloro.

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 505,3, ta = 0,75 min.

10 (12) N-(3-(5-((2S,4R)-1-aciriloil-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida

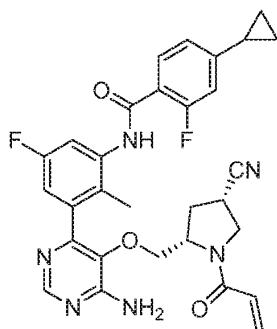


15 A una solución del **INT 55** (102 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (0,200 ml, 1,15 mmol) en DCM (4,0 ml) a 0 °C se añadió lentamente por goteo cloruro de aciriloilo (0,020 ml, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice; gradiente de EtOAc/MeOH, 0-20 %), seguido de la purificación SFC para proporcionar el **Ejemplo 39** como un sólido blanco después de la liofilización.

20 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 559,4, ta = 0,96 min. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) rótameros 9,81 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,72-7,63 (m, 1 H), 7,57-7,47 (m, 1 H), 7,17-6,91 (m, 5H), 6,48- 6,39 y 6,32-6,21 (m, total 1 H), 6,15-6,05 (m, 1 H), 5,68-5,56 (m, 1 H), 4,29-4,22 y 4,18-4,12 (m, total 1 H), 3,73-3,62 y 3,53-3,45 (m, total 3H), 3,35-3,25 y 3,17-3,08 (m, total 2H), 2,26-1,95 (solapamiento m y s, total 6H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 40

N-(3-(5-((2S,4S)-1-aciriloil-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Esquema 4 siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 39 sustituyendo N-Boc-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo con N-Boc-4-hidroxipirrolidina -2-carboxilato de (2S, 4R)-metilo en la etapa 5.

- 5 UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 559,4, $t_r = 0,94$ min.

Parte Biológica

Inhibición de la actividad enzimática de Btk

La actividad inhibidora de los presentes compuestos contra Btk se evaluó en un ensayo bioquímico de la enzima. Las placas de ensayo en formato de 384 pocillos se prepararon con diluciones seriales de 8 puntos para los compuestos de ensayo sobre una estación de trabajo Thermo CATx equipada con un Innovadyne Nanodrop Express. Las placas de ensayo se prepararon por adición de 50 nl por pozo de solución de compuesto en DMSO al 90 %. Las reacciones de quinasa se iniciaron mediante adición gradual de 4,5 μ l por pozo de solución péptido/ATP- (FITC-Ahx-TSELKKVVALYDYMPMNAND-NH₂ 4 μ M, ATP 164 μ M) en buffer de quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT1 mM, Tween 20 al 0,02 %, BSA al 0,02 %, DMSO al 0,6 %, beta-glicerofosfato 10 mM, y ortovanadato de sodio 10 μ M, MgCl₂ 18 mM, MnCl₂ 1 mM) y 4,5 μ l por pozo de solución de enzima (BTK recombinante humano de longitud completa 6,4nM) en buffer de quinasa, Las reacciones de quinasa se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y posteriormente se terminaron por adición de 16 μ l por pozo de solución de parada (HEPES a 100 mM pH 7,5, DMSO al 5 %, reactivo de recubrimiento de la pinza al 0,1 %, EDTA a 10 mM, y Brij35 al 0,015 %). Las reacciones de quinasa se analizaron en una estación de trabajo LC3000 Caliper mediante la separación de péptidos fosforilados y no fosforilados y las actividades de quinasa se calcularon a partir de las cantidades de fosfo-péptido recién formado. Los datos de inhibición se calcularon mediante comparación con reacciones de control sin enzima (inhibición del 100 %) y sin inhibidores (0 % de inhibición). La concentración de inhibidor requerida para 50 % de inhibición (IC₅₀) se calculó a partir de la inhibición en respuesta a concentraciones de inhibidor.

Ejemplo	Inhibición de la actividad enzimática de Btk	
	IC ₅₀ [μ M]	
Ejemplo 1	0,002	
Ejemplo 2	0,038	
Ejemplo 3	0,001	
Ejemplo 4	0,009	
Ejemplo 5	0,004	
Ejemplo 6	0,001	
Ejemplo 7	0,042	
Ejemplo 8	0,002	
Ejemplo 9	0,01	

ES 2 655 527 T3

Ejemplo	Inhibición de la actividad enzimática de Btk IC ₅₀ [uM]
Ejemplo 10	0,004
Ejemplo 11	0,01
Ejemplo 12	0,012
Ejemplo 13	0,007
Ejemplo 14	0,001
Ejemplo 15	0,001
Ejemplo 16	0,015
Ejemplo 17	0,005
Ejemplo 18	0,001
Ejemplo 19	0,016
Ejemplo 20	0,005
Ejemplo 21	0,002
Ejemplo 22	<0,0001
Ejemplo 23	0,001
Ejemplo 24	0,0005
Ejemplo 25	0,001
Ejemplo 26	0,0004
Ejemplo 27	0,003
Ejemplo 28	0,001
Ejemplo 29	0,004
Ejemplo 30	0,006
Ejemplo 31	0,002
Ejemplo 32	0,004
Ejemplo 33	0,001
Ejemplo 34	0,002
Ejemplo 35	0,002
Ejemplo 36	0,017
Ejemplo 37	0,032

Ejemplo	Inhibición de la actividad enzimática de Btk IC ₅₀ [uM]
Ejemplo 38	0,002
Ejemplo 39	0,001
Ejemplo 40	0,002

Inhibición de la actividad de Btk en sangre

Alternativamente, la actividad inhibidora de los presentes compuestos en la sangre se evaluó en el siguiente ensayo de activación de las células B *in vitro*. Se recogió sangre entera de la aorta abdominal de ratas macho adultas Lewis anestesiadas y se anticoaguló con 100 U/ml de heparina sódica. Luego, la sangre se diluyó a 50 % con DMEM con alto contenido de glucosa (Amimed) suplementado con 100 U/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomicina, L-glutamina 2 mM, 50 mg/ml de dextrano FCS al 40 y 5 % de FCS (Fetaclone I, Gibco). Luego se mezcló 190 µl de sangre prediluida en placas de microtitulación de 96 pocillos en U (Nunc) con 10 µl de diluciones seriales de los compuestos de ensayo en DMSO. Los cultivos se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 1 hora, luego se agregó 30 µl de IL-4 de rata (Beckton-Dickinson, concentración final de 5 ng/ ml) y IgM anti rata de cabra (Serotec, concentración final 15 ug/ml) y los cultivos se incubaron durante 24 horas. La activación de células B se midió mediante citometría de flujo después de la tinción para el subconjunto de células B con anti-ratCD45RA marcado con PE-Cy5 (Beckton-Dickinson) y para el marcador de activación CD86 (anti-ratCD86 marcado con PE (Beckton-Dickinson). Todos los procedimientos de tinción se realizaron a temperatura ambiente durante 30 min en la oscuridad en placas profundas de microtitulación de 96 pocillos en forma de V (Corning) con Solución de Lisis BD (Beckton-Dickinson).

Los datos de citometría se adquirieron en un citómetro de flujo FACSCalibur (BD Biosciences) y la subpoblación de linfocitos fue diferenciada según el tamaño y la granularidad y se analizó adicionalmente para expresión de CD45RA y los marcadores de activación. Los datos para la inhibición de la activación de las células B se calcularon a partir del porcentaje de células teñidas positivamente para los marcadores de activación dentro de la población CD45RA positiva. Los datos de inhibición se calcularon mediante comparación con cultivos de control sin anti-IgM e IL-4 (100 % de inhibición) y sin inhibidores (0 % de inhibición). La concentración de inhibidor requerida para 50 % de inhibición (IC₅₀) se calculó a partir de la inhibición en respuesta a concentraciones de inhibidor.

Ejemplo	Inhibición de la actividad de Btk en sangre IC ₅₀ (uM)
1	0,112
2	1,111
3	0,124
4	0,376
5	0,201
6	0,023
7	0,983
8	0,048
9	0,240
10	0,161
11	0,323

ES 2 655 527 T3

Ejemplo	Inhibición de la actividad de Btk en sangre IC ₅₀ {uM}
12	0,459
13	0,15
14	0,028
15	0,029
16	0,558
17	0,246
18	0,419
19	0,136
20	0,330
21	0,090
22	0,057
23	0,057
24	0,032
25	0,065
26	0,051
27	0,076
28	0,033
29	0,134
30	0,222
31	0,025
32	0,055
33	0,050
34	0,208
35	0,072
36	0,354
37	0,968
38	0,070
39	0,176

Ejemplo	Inhibición de la actividad de Btk en sangre IC ₅₀ {uM}
40	0,080

Utilidades

Por ejemplo, con base en los resultados de las pruebas biológicas, los compuestos de la invención pueden generalmente ser útiles en el tratamiento de un trastorno seleccionado de:

- 5 Los trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante; enfermedades en las que la producción de anticuerpos, presentación de antígenos, producción de citoquinas u organogénesis linfoide son anormales o indeseables; incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil idiopática de inicio sistémico (AJiS), gota, pénfigo vulgar, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, vasculitis asociadas a anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, urticaria autoinmune crónica, alergia (dermatitis atópica, dermatitis de contacto, rinitis alérgica), aterosclerosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de grave, rechazo de trasplante mediado por anticuerpos (AMR), enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante hiperagudo mediado por células B, rechazo de trasplante agudo y crónico; trastornos tromboembólicos, infarto de miocardio, angina de pecho, apoplejía, trastornos isquémicos, embolia pulmonar; cánceres de origen hematopoyético incluyendo, pero no limitado a mieloma múltiple; leucemia; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; linfoma no Hodgkin; linfomas; policitemia vera; trombotocitemia esencial; mielofibrosis con metaplasia mieloide; y enfermedad de Waldenstroem.
- 10
- 15
- 20

En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que puede ser tratada por un antagonista de la tirosina quinasa de Bruton.

- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que se trata por la modulación de Btk- que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de entre las listas anteriormente mencionadas.
- 25

Combinaciones

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar como el único principio activo o en combinación con, por ejemplo, como un adyuvante para, otros fármacos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes anti- inflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o prevención del rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, un agente anti- proliferativo de células malignas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación con un inhibidor de la calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CCI779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, Tafa-93, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281 o ASM981; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina, ácido micofenólico o sal; micofenolato mofetil; 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor del mismo; un inhibidor de la PKC, por ejemplo, como se describe en el documento WO 02/38561 o WO 03/82859, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56 o 70; un inhibidor de la quinasa JAK3, por ejemplo, N-bencil-3,4-dihidroxi-bencilideno-cianoacetamida -ciano-(3,4-dihidroxi) -] N-bencilcinnamamida (tirfostina AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mono-citrato (también llamado CP-690, 550), o un compuesto como se describe en el documento WO 04/052359 o WO 05/066156; moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, tales como FTY720 (fingolimod), o compuestos descritos en el documento WO 2005/000833; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

5 inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de unión recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo, una porción al menos extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unido a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo denominada ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo, LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, doxorubicina o 5-fluorouracilo; o un agente anti-infeccioso. Otros socios de combinación a un compuesto de fórmula (I) se pueden seleccionar a partir de un inhibidor de PI3K (por ejemplo, pan, o alfa, beta, gamma, delta selectivos), inhibidores de TNF, inhibidores beta de IL17, e inhibidores de IL6 o del receptor de IL.

10 Los términos "co- administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en la presente pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir los regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

15 La frase "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La frase "combinación fija" significa que los principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un co-agente, son ambos administrados a un paciente de forma simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. La frase "combinación no fija" significa que los principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un co-agente, son ambos administrados a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Este último se aplica también a la terapia cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más principios activos.

25 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por las quinasas Btk. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

30 En una realización, el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

35 En una realización, el invento proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es un paquete blíster, como el que típicamente se utiliza para empacar tabletas, cápsulas y similares.

40 El kit de la invención puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit de la invención típicamente comprende pautas para administración.

45 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo durante administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

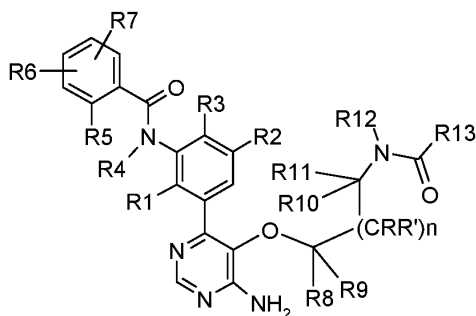
50 Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por las quinasas Btk, en donde el medicamento es preparado para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I).

55 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el compuesto de fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una

5 enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el compuesto de fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por Btk, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

en el que,

- 5 R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;
R2 es hidrógeno o halógeno;
R3 es hidrógeno o halógeno;
R4 es hidrógeno;
R5 es hidrógeno o halógeno;
- 10 o R4 y R5 están unidos entre sí y representan un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-; -CH₂-CH=CH-; o -CH₂-CH₂-CH₂-;
- R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;
- 15 R8, R9, R, R', R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆; o cualesquiera dos de R8, R9, R, R', R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;
- R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi C₁-C₆;
- o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;
- 20 n es 0 o 1; y
- R13 es alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o N, N-di-alquilamino C₁-C₆; alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; o óxido de alquilenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.
- 25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;
- R2 es halógeno;
- R3 es hidrógeno;
- R4 es hidrógeno;
- 30 R5 es halógeno;

o R4 y R5 están unidos entre sí y representan un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-; -CH₂-CH=CH-; o -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

- 5 R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

- 10 o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0 o 1; y

- 15 R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es halógeno;

R3 es hidrógeno;

- 20 R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno; R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

- 25 R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

- 30 o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0 o 1; y

R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; alquino C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 35 R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es hidrógeno o halógeno;

R3 es hidrógeno o halógeno;

o R4 y R5 están unidos entre sí y representan un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-; -CH₂-CH=CH-

; o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$;

R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

5 R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno;

10 o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

n es 0 o 1; R^{13} es alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; u óxido de alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

15 5. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R1 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es hidrógeno o halógeno;

R3 es hidrógeno o halógeno;

R4 y R5 están unidos entre sí y representan un $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

20 R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o cualesquiera dos de R8, R9, R10 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

25 R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno;

o R12 y uno cualquiera de R8, R9, R, R', R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

30 n es 0 o 1; y

R13 es alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; u óxido de alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R1 es hidrógeno, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

35 R2 es halógeno;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno;

R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno; R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆;

R y R' son hidrógeno;

5 R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

n es 0 o 1; y

R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10 R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es halógeno;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno;

15 R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno; R8 y R9 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆;

R y R' son hidrógeno;

20 R12 y uno cualquiera de R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0 o 1; y

R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; u óxido de alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

25 8. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es halógeno;

R3 es hidrógeno;

R4 es hidrógeno;

30 R5 es halógeno; R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno; R8, R9, R10 y R11 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆;

R y R' son hidrógeno;

R12 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

35 n es 0 o 1; y

R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R1 es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R2 es flúor;

R3 es hidrógeno;

5 R4 es hidrógeno;

R5 es halógeno;

R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o halógeno;

R8 y R9 pueden ser independientemente el uno del otro H, o alquilo C₁-C₆;

10 R12 y uno cualquiera de R10 o R11 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

n es 0; y

15 R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; o alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R1 es alquilo C₁-C₆;

R2 es flúor;

R3 es hidrógeno;

20 R4 es hidrógeno;

R5 es flúor;

R6 y R7 pueden ser independientemente el uno del otro H, cicloalquilo C₃-C₆, o halógeno; R8, R9, R10 y R11 representan H; R12 es hidrógeno;

n es 0; y

25 R13 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona de:

N-(3-(5-((1-Aciloilazetidín-3-il)oxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4- ciclopropil-2-fluorobenzamida;

(*E*)-*N*-(3-(6-Amino-5-((1-(but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

30 *N*-(3-(6-Amino-5-((1-propioloilazetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4- ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(6-Amino-5-((1-(but-2-inoil)azetidín-3-il)oxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(5-((1-Aciloilpiperidín-4-il)oxi)-6-aminopirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4- ciclopropil-2-fluorobenzamida;

N-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilacrilamido)etoxi)pirimidín-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

- (E)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metilpropiolamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 5 (E)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(4-metoxi-N-metilbut-2-enamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N-(3-(6-amino-5-(2-(N-metilbut-2-inamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N-(2-((4-Amino-6-(3-(4-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-N-metiloxirano-2-carboxamida;
- 10 N-(2-((4-Amino-6-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-N-metilacrilamida;
- N-(3-(5-(2-acrilamidoetoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-etilacrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-(2-fluoroetil)acrilamido)etoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 15 N-(3-(5-((1-acrilamidociclopropil)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-N-(3-(5-(2-acrilamidopropoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(but-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 20 (S)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metilbut-2-inamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N-(3-(6-Amino-5-(3-(N-metilacrilamido)propoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 25 (S)-N-(3-(5-((1-Aciloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-N-(3-(6-Amino-5-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-2-(3-(5-((1-Aciloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona;
- 30 N-(2-((4-Amino-6-(3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-5-il)oxi)etil)-N-metilacrilamida;
- N-(3-(5-(((2S,4R)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 35 N-(3-(6-Amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-inoil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona;
- N-(3-(5-(((2S,4S)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;

- N-(3-(6-Amino-5-(((2S,4S)-1-(but-2-inoil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N-(3-(5-(((2S,4R)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 5 N-(3-(6-Amino-5-(((2S,4R)-1-(but-2-inoil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metoxi)pirimidil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-N-(3-(5-((1-Aciloilazetidid-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 10 (S)-N-(3-(6-Amino-5-((1-propiloilazetidid-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- (S)-2-(3-(5-((1-Aciloilazetidid-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona;
- (*R*)-N-(3-(5-((1-Aciloilazetidid-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 15 (*R*)-N-(3-(5-((1-Aciloilpiperidin-3-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- N-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-Aciloil-3-metoxipirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimi-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida;
- 20 N-(3-(5-(((2S,4R)-1-Aciloil-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida; y
- N-(3-(5-(((2S,4S)-1-Aciloil-4-cianopirrolidin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciclopropil-2-fluorobenzamida.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 25 13. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más co- agentes terapéuticamente activos.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.