

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 421**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2015 PCT/US2015/014460**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15120049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2015 E 15706577 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3102577**

54 Título: **Derivados de quinolina como inhibidores de los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos**

30 Prioridad:

07.02.2014 US 201461937211 P

04.06.2014 US 201462007562 P

29.10.2014 US 201462069932 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2018

73 Titular/es:

**PRINCIPIA BIOPHARMA INC. (100.0%)
400 East Jamie Court, Suite 302
So. San Francisco, California 94080, US**

72 Inventor/es:

**VERNER, ERIK y
BRAMELD, KENNETH ALBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 689 421 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 de quinolina como inhibidores de los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos.

Campo de la descripción

5 La presente descripción da a conocer determinados compuestos que son inhibidores de los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición de FGFR. También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos para preparar dichos compuestos.

Antecedentes

10 Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y sus receptores (FGFR) cumplen funciones importantes en los procesos fisiológicos relacionados con la reparación de los tejidos, hematopoyesis, crecimiento óseo, angiogénesis y otros aspectos del desarrollo embrionario. Las alteraciones en la vía de señalización de los FGF también han surgido como importantes promotores de enfermedad humana. La señalización de FGF puede desregularse a través de múltiples mecanismos, como la ampliación génica, mutaciones y translocaciones de activación, expresión excesiva, alteración de empalmes de los genes de FGFR y producción autocrina o paracrina excesiva de los

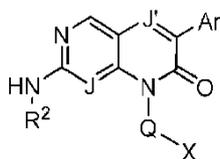
15 ligandos de FGFR. Se ha documentado la señalización desregulada de FGF en tumores humanos, incluidas líneas celulares de cáncer de mama humano (véase Ray, M. E., et al., 2004, (Genomic and expression analysis of the 8p 11-12 amplicon in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 64:40-47), mieloma múltiple (véase Keats, J.J., et al., 2006, Ten years and counting: so what do we know about t(4;14) (pág. 16;q32) mieloma múltiple. *Leuk Lymphoma* 47:2289-2300), tumores de vejiga no invasivos (véase Billerey, C., et al. 2001, Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 158:1955-1959), endometriales (véase Pollock, P.M., et al. 2007, Frequent activating FGFR2 mutations in endometrial carcinomas parallel germline mutations associated with craniosynostosis and skeletal dysplasia syndromes. *Oncogene* 26:7158-7162), gástricos (véase Jang, J.H., et al., 2001, Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers. *Cancer Res* 61:3541-3543), tumores de próstata (véase Sahadevan, K., D et al., 2007, Selective over-expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 4 in clinical prostate cancer. *J Pathol* 213:82-90), pulmón (véase Hammerman P, et al. Genomic characterization and targeted therapeutics in squamous cell lung cancer [abstract]; Proceedings of the 14th World Conference on Lung Cancer; 2011 3-7 julio; Aurora (CO); e International Association for the Study of Lung Cancer; 2011), esófago (véase Hanada K, et al., Identification of fibroblast growth factor-5 as an overexpressed anti-gen in multiple human adenocarcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 5511-6), colangiocarcinoma (véase Arai, Y., et al. 2014, Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 59, 1427-1434 y Borad, M. J., et al. 2014). La caracterización genómica integrada revela nuevos blancos terapéuticamente relevantes en las vías de FGFR y EGFR en colangiocarcinoma intrahepático esporádico. *PLoS genetics* 10, e1004135), glioblastoma (véanse Rand V., et al. Sequence survey of receptor tyrosine kinases reveals mutations in glioblastomas. *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* 2005; 102: 14344 - 9 y Parker, et al. 2014, Emergence of FGFR family gene fusions as therapeutic targets in a wide spectrum of solid tumours. *The Journal of pathology* 232, 4-15). Las translocaciones de FGFR1 y las fusiones de FGFR1 frecuentemente se observan en síndromes mieloproliferativos de 8p11 (Jackson, C. C., Medeiros, L. J. y Miranda, R. N. (2010). 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. *Human pathology* 41, 461-476). Se ha demostrado que las mutaciones activantes en FGFR3 causan una serie de síndromes de enanismo (véase Harada, D., et al., 2009, FGFR3-related dwarfism and cell signaling. *J Bone Miner Metab* 27:9-15) incluida acondroplasia (véase Bellus, G.A., et al., 1995, Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3, *Am J Hum Genet* 56:368-373; Bellus, G.A., et al., 1995, A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nat Genet* 10:357-359; y Rousseau, F., et al., 1994, Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 371:252-254), síndromes dermoesqueléticos de Crouzon (véase Robin, N.H., et al., 1993, FGFR-Related Craniosynostosis Syndromes), hipocondroplasia (véase Prinos, P., et al., 1995, A common FGFR3 gene mutation in hypochondroplasia. *Hum Mol Genet* 4:2097-2101), síndrome de Muenke (véase Muenke, M., et al. 1997, A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 60:555-564), SADDAN (acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis pigmentaria) (véase Bellus, G.A., et al. 1999, Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN): phenotypic analysis of a new skeletal dysplasia caused by a Lys650Met mutation in fibroblast growth factor receptor 3, *Am J Med Genet* 85:53-65; Tavormina, P.L., et al. 1999, A novel skeletal dysplasia with developmental delay and acanthosis nigricans is caused by a Lys650Met mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene. *Am J Hum Genet* 64:722-731), displasia tanatofórica (véase d'Avis, P.Y., et al., 1998, Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations responsible for the lethal skeletal dysplasia thanatophoric dysplasia type I. *Cell Growth Differ* 9:71-78; Kitoh, H., et al., 1998, Lys650Met substitution in the tyrosine kinase domain of the fibroblast growth factor receptor gene causes thanatophoric dysplasia Type I. Mutations in brief no. 199, Online. *Hum Mutat* 12:362-363; y Tavormina, P.L., et al., 1995, Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3, *Nat Genet* 9:321-328), displasia esquelética letal con platispondilia (véase Brodie, S.G., et al., 1999, Platispondilic lethal skeletal dysplasia, San Diego type, is caused by FGFR3 mutations. *Am J Med Genet* 84:476-480), y cáncer cervicouterino (véase Cappellen, D., et al., 1999, Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas. *Nat Genet* 23:18-20). Se han identificado mutaciones activantes en FGFR4 en

rabdomiosarcoma (véase Shukla, N., et. al., Oncogene mutation profiling of pediatric solid tumors reveals significant subsets of embryonal rhabdomyosarcoma and neuroblastoma with mutated genes in growth signaling pathways. Clin Cancer Res 18:748-757 y Marshall, A.D., et. al., PAX3-FOXO1 and FGFR4 in alveolar rhabdomyosarcoma. Mol Carcinog 51:807-815). Por estos motivos, los FGFR son blancos terapéuticos atractivos para el tratamiento de enfermedades.

5

Compendio

Se da a conocer un compuesto de Fórmula (III):



(III)

y/o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

10 J es N;

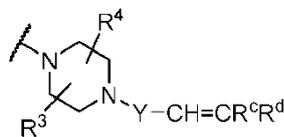
J' es CR¹ en donde R¹ es hidrógeno;

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano;

15 R² es hidrógeno, alquilo, alquilino, acilo, alcóxicarbonilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido con amino, alquilamino, dialquilamino o hidroxilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alcóxialquioxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo (en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alcóxialquiloxi, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), heterociclilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, halo, acilo, hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), aralquilo, heteroaralquilo, fenilo o heteroarilo (en donde fenilo, anillo fenilo en aralquilo, anillo heteroarilo en heteroaralquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes en lo que dos de los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido); y

20 Q es alquileno o alquileno sustituido; y

25 X es un grupo de fórmula (a):



(a)

30 en donde:

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o halo; y

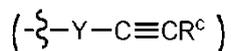
R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o halo;

Y es -CO- o -SO₂-;

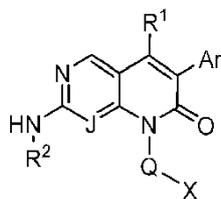
35 R^c es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; y

R^d es hidrógeno o alquilo; o

R^d y el átomo de hidrógeno en el carbono unido al grupo Y pueden formar un enlace para dar un triple enlace



Además, se da a conocer un compuesto de Fórmula (I')



(I')

en donde:

J, Ar, R¹, X, R³, R⁴, Y, R^c y R^d son como se definió anteriormente en relación con la Fórmula (III);

- 5 R² es hidrógeno, alquilo, alquilino, acilo, alcóxicarbonilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido con amino, alquilamino, dialquilamino o hidroxilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alcóxialquioxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo (en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido)
- 10 heterociclilalquilo (en donde el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, halo, acilo, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), aralquilo, heteroaralquilo, fenilo, heteroarilo (en donde fenilo, anillo fenilo aralquilo, anillo heteroarilo en heteroaralquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes en donde dos de los
- 15 sustituyentes opcionales se seleccionan en forma independiente entre alquilo, hidroxilo, alcóxi, halo, haloalquilo, haloalcóxi y ciano, y uno de los sustituyentes opcionales es alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcóxi, halo, haloalquilo, haloalcóxi, ciano, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido); y

Q es alquileno.

- 20 En un primer aspecto, se da a conocer un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en donde:

Ar, R¹, Q, X, R³, R⁴, Y, R^c y R^d son como se definió en la Fórmula (I') anterior; y

- 25 R² es hidrógeno, alquilo, alquilino, acilo, alcóxicarbonilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido con amino, alquilamino o dialquilamino, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alcóxialquioxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo (en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), heterociclilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, halo, acilo, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), aralquilo, heteroaralquilo, fenilo, heteroarilo (en donde el anillo fenilo en aralquilo, el anillo heteroarilo en heteroaralquilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes en donde dos de los sustituyentes opcionales se seleccionan en forma independiente entre alquilo, hidroxilo, alcóxi, halo, haloalquilo, haloalcóxi y ciano, y uno de los sustituyentes opcionales es alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcóxi, halo, haloalquilo, haloalcóxi, ciano, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido).
- 30
- 35

Los compuestos de las Fórmulas (I') y (I) son un subconjunto de compuestos de Fórmula (III).

- 40 En una realización, los compuestos de Fórmula (III), (I'), (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables (y cualquiera de sus realizaciones descritas en la presente invención), cuando se sustituyen con el grupo -Y-

CH=CR^{cR^d}, pueden formar un enlace covalente reversible con Cys488 de FGFR1, Cys491 de FGFR2, Cys482 de FGFR3 y/o Cys477 de FGFR4,

En otra realización, la irreversibilidad del enlace covalente formado por un compuesto de las Fórmulas (III), (I') o (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) con FGFR 1, 2, 3 y/o 4 se determina con el método de espect. de masas descrito en los Ejemplos biológicos 6 o 7 que figuran más abajo. En otra realización, la irreversibilidad del enlace covalente formado por un compuesto de Fórmulas (III), (I') o (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) con Cys488 de FGFR1, Cys491 de FGFR2, Cys482 de FGFR3 y/o Cys477 o Cys552 de FGFR4 se determina con el método de espect. de masas descrito en el Ejemplo biológico 7, Método B que se describe más abajo.

En un segundo aspecto, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción, p. ej., Fórmula (III), (I') o (I) (o cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento), y/o su sal farmacéuticamente aceptable; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención son típicamente para uso en el tratamiento de una enfermedad tratable con inhibición de uno o más FGFR, En particular, uno o más de FGFR 1, 2, 3 y 4, en un paciente con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, en donde el tratamiento comprende administrar al paciente que lo necesita, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción, p. ej., Fórmula (III), (I') o (I) (o cualquiera de sus realizaciones descritas en la presente invención) y/o su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad terapéuticamente eficaz, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la enfermedad es cáncer, como cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer cervicouterino, rhabdomiocarcinoma, cáncer de pulmón como cáncer de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de ovario, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, glioma, colangiocarcinoma, síndrome mieloproliferativo 8,11, trastornos mieloproliferativos que implican translocaciones/fusiones de FGFR, rhabdomiocarcinoma alveolar, tumores rhabdoides malignos y tumores de próstata. La enfermedad puede además incluir síndromes de enanismo como acondroplasia, síndromes dermoesqueléticos de Crouzon, hipocondroplasia, síndrome de Muenke, SADDAN (acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis pigmentaria), displasia tanatóforica y displasia esquelética letal con platispondilia. En otra realización, el cáncer es glioblastoma, cáncer de vejiga invasivo de los músculos o cáncer renal.

El compuesto de Fórmula (III), (I') o (I) (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) y/o su sal farmacéuticamente aceptable es útil para el tratamiento de FGF23 excesivo e hipofosfatemia como consecuencia de raquitismos hipofosfatémicos dominantes autosomales (ADHR), raquitismos hipofosfatémicos recesivos autosomales (ARHR), raquitismos hipofosfatémicos asociados a X (XLH), osteomalacia inducida por tumores (TIO), trasplante renal, síndrome de nevos epidérmicos, displasia osteoglofónica y síndrome de McCune-Albright.

La presente invención también da a conocer un compuesto de la presente descripción, p. ej., Fórmula (III), (I') o (I) (o cualquiera de sus realizaciones descritas en la presente invención) y/o su sal farmacéuticamente aceptable para uso como medicamento. En una realización, el compuesto de la presente descripción, p. ej., Fórmula (III), (I') o (I) (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) y/o su sal farmacéuticamente aceptable es útil para el tratamiento de cáncer como cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer cervicouterino, rhabdomiocarcinoma, cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de ovario, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, glioma, colangiocarcinoma, síndrome mieloproliferativo 8,11, trastornos mieloproliferativos que implican translocaciones/fusiones FGFR, rhabdomiocarcinoma alveolar, tumores rhabdoides malignos y tumores de próstata. El compuesto de Fórmula (III), (I') o (I) (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) y/o su sal farmacéuticamente aceptable es útil para el tratamiento de síndromes de enanismo como acondroplasia, síndromes dermoesqueléticos de Crouzon, hipocondroplasia, síndrome de Muenke, SADDAN (acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis pigmentaria), displasia tanatóforica y displasia esquelética letal con platispondilia. El compuesto de Fórmula (III), (I') o (I) (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) y/o su sal farmacéuticamente aceptable es útil para el tratamiento de FGF23 excesivo e hipofosfatemia como consecuencia de raquitismos hipofosfatémicos dominantes (ADHR), raquitismos hipofosfatémicos recesivos autosomales (ARHR), raquitismos hipofosfatémicos asociados con X (XLH), osteomalacia inducida por tumores (TIO), trasplante renal, síndrome de nevos epidérmicos, displasia osteoglofónica y síndrome de McCune-Albright.

También se da a conocer un compuesto de Fórmula (III), (I') o (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad en un paciente, en donde la actividad de FGFR contribuye a la patología y/o los síntomas de la enfermedad. En una realización, la enfermedad es cáncer tal como cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer endometrial, cáncer gástrico, cáncer cervicouterino, rhabdomiocarcinoma, cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células renales, cáncer de ovario, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, colioangiosarcoma, glioma, colangiocarcinoma, síndrome mieloproliferativo 8,11, trastornos mieloproliferativos que implican translocaciones/fusiones FGFR, rhabdomiocarcinoma alveolar, tumores rhabdoides

5 malignos y tumores de próstata. La enfermedad puede además incluir síndromes de enanismo que incluyen acondroplasia, síndromes dermoesqueléticos de Crouzon, hipocondroplasia, síndrome de Muenke, SADDAN (acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis pigmentaria), displasia tanatofórica y displasia esquelética letal con platispondilia. La enfermedad puede ser hipofosfatemia como consecuencia de raquitismos hipofosfatémicos dominantes autosomales (ADHR), raquitismos hipofosfatémicos recesivos autosomales (ARHR), raquitismos hipofosfatémicos asociados con X (XLH), osteomalacia inducida por tumores (TIO), trasplante renal, síndrome de nevos epidérmicos, displasia osteoglfónica y síndrome de McCune-Albright.

10 En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican el tratamiento del cáncer se incluyen también realizaciones que comprenden el compuesto de la presente descripción, p. ej., Fórmula (III), (I') o (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable (o cualquiera de las realizaciones descritas en este documento) para uso en combinación con por lo menos un agente antineoplásico adicional tal como un inhibidor de EGFR gefitinib, erlotinib, afatinib, icotinib, neratinib, rociletinib, cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab o matuzumab. En otra realización, el compuesto de la presente descripción, p. ej., Fórmula (III), (I') o (I) (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) y/o su sal farmacéuticamente aceptable se administra en combinación con un inhibidor de HER2/neu que incluye lapatinib, trastuzumab y pertuzumab. En otra realización, el compuesto de la presente descripción, p. ej., Fórmula (III), (I') o (I) (y cualquiera de sus realizaciones descritas en este documento) y/o su sal farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con un inhibidor de PI3k/mTOR como idelalisib, buparlisib, BYL719 y LY3023414. Cuando se usan en una terapia combinada, los agentes se pueden administrar simultánea o secuencialmente.

20 También se describe en este documento un intermedio de Fórmula (II):



(II)

en donde:

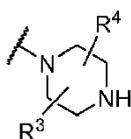
Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano;

25 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno, alquilo, alquilino, acilo, alcoxicarbonilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido con amino, alquilamino o dialquilamino, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquiloalquilo, aminoalquilo, heterociclilo (en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), heterociclilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), aralquilo, heteroaralquilo, fenilo o heteroarilo (en donde fenilo, anillo fenilo en aralquilo, anillo heteroarilo en heteroaralquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes en donde dos de los sustituyentes opcionales se seleccionan en forma independiente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano, y uno del sustituyente opcional es alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido); y

40 Q es alquileno; y

X¹ es un grupo de fórmula (a'):



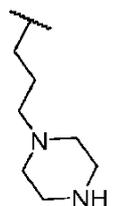
(a')

en donde:

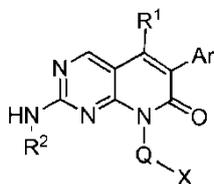
R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o halo; y

R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o halo.

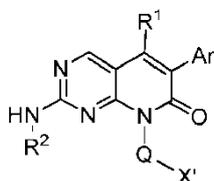
- 5 R¹, R², Ar, Q y X' pueden ser como se definen en las realizaciones A, B, D, E y H a continuación y grupos contenidos allí, excepto Y-CH=CR^cR^d en X se reemplaza con hidrógeno. -Q-X' puede ser 3-piperazin-1-ilpropilo. R¹ puede ser hidrógeno, R² puede ser hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxilquiloalquilo o alcoxilquilo, (preferiblemente R² es hidrógeno, metilo, metilcarbonilo, metoxietiloxietilo o -*CH(CH₃)CH₂-OCH₃ en donde la estereoquímica en *C es (R) o (S)), Ar es 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo o 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo y -Q-X' puede ser



También se describe en este documento un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I):



- 10 (I)
en donde Ar, R¹, R², Q y X son como se define en el compuesto de Fórmula (I) anterior, que comprende:
someter a reacción un compuesto de fórmula (II):

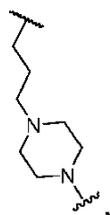


(II)

en donde R¹ es hidrógeno, Ar, R², Q y X' son como se definen en el compuesto de Fórmula (II) anterior;

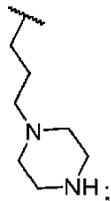
- 15 (i) con un compuesto de fórmula R^cR^dC=CHYL_G o -R^cC≡CYL_G en donde Y es -CO- o -SO₂-, R^c y R^d son como se define en la Fórmula (I) anterior, y L_G es un grupo saliente bajo condiciones de reacción acilantes; o
(ii) con un compuesto de fórmula R^cR^dC=CHCOOH bajo condiciones de reacción de aminoácidos;
(iii) opcionalmente convertir el compuesto de Fórmula (I) obtenido en la etapa (i) o (ii) a una sal de adición con ácido; o
20 (iv) opcionalmente convertir el compuesto de Fórmula (I) obtenido en la etapa (i) o (ii) a la base libre.

El procedimiento puede referirse a preparar un compuesto de Fórmula (I) en donde R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxilquiloalquilo o alcoxilquilo, (preferiblemente R² es hidrógeno, metilo, metilcarbonilo, metoxietiloxietilo o -*CH(CH₃)CH₂-OCH₃ en donde la estereoquímica en *C es (R) o (S)), Ar es 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo o 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, Q-X' es



- 25 Y es O y R^c y R^d son hidrógeno; que comprende:

someter a reacción un compuesto de Fórmula (II) en donde R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, alcoxilalquioxialquilo o alcoxilalquilo, (preferiblemente R² es hidrógeno, metilo, acetilo, metoxicarbonilo, metoxietiloxietilo o -*CH(CH₃)CH₂-OCH₃ en donde la estereoquímica en *C es (R) o (S)), Ar es 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo o 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo, y - Q-X' es



(i) con un compuesto de fórmula CH₂=CHCOLG en donde LG es un grupo saliente bajo condiciones de reacción acilantes; o

(ii) con un compuesto de fórmula CH₂=CHCOOH bajo condiciones de reacción de aminoácidos;

(iii) opcionalmente convertir el compuesto obtenido en la etapa (i) o (ii) a una sal de adición con ácido; o

10 (iv) opcionalmente convertir el compuesto obtenido en la etapa (i) o (ii) a la base libre.

LG puede ser halo, preferiblemente cloro.

R¹, R², Ar, Q y X' pueden ser como se define en las realizaciones (Mb)-(Mi) a continuación.

Breve descripción de las Figuras

15 En las Figuras 1 y 2, respectivamente, se muestra la inhibición del crecimiento del tumor en un modelo de xenoinjerto de carcinoma gástrico humano SNU-16 realizado como se describe en el Ejemplo biológico 4 a continuación para los compuestos de los Ejemplos sintéticos núm. 61 y 80.

En la Figura 3, se muestra la Inhibición de pFGFR en un modelo de xenoinjerto SNU-16 realizado como se describe en el Ejemplo biológico 4 a continuación para los compuestos de los Ejemplos sintéticos núm. 14 y 38.

Definiciones:

20 A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos y expresiones utilizados en la memoria y en las reivindicaciones se definen para los fines de esta solicitud y tienen el siguiente significado:

"Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, p. ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, pentilo y similares.

25 "Alquilenilo" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, p. ej., metileno, etileno, propileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

30 "Alquiniilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono que contiene un triple enlace, p. ej., propinilo, butinilo y similares.

"Alquiltio" significa un radical -SR en donde R es alquilo como se definió anteriormente, p. ej., metiltio, etiltio y similares.

"Alquilsulfonilo" significa un radical -SO₂R en el que R es alquilo como se definió anteriormente, p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

35 "Amino" significa un -NH₂,

"Alquilamino" significa un radical -NHR en el que R es alquilo como se definió anteriormente, p. ej., metilamino, etilamino, propilamino o 2-propilamino, y similares.

40 "Aminoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos con -NR'R" en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo como se definió anteriormente, p. ej., aminometilo, aminoetilo, metilaminometilo y similares.

- "Alcoxi" significa un radical -OR en el que R es alquilo como se definió anteriormente, p. ej., metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, *n*-, *iso*- o *terc*-butoxi, y similares.
- 5 "Alcoxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituidos con por lo menos un grupo alcoxi, tal como uno o dos grupos alcoxi, como se definió anteriormente, p. ej., 2-metoxietilo, 1, 2 o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, y similares.
- "Alcoxialquioxialquilo" significa un radical alquileo-(O)R en donde R es alcoxialquilo como se definió anteriormente, p. ej., metoxietoximetilo, etoxietoxietilo y similares.
- 10 "Alcoxialquiloxi" significa un radical -(O)R en el que R es alcoxialquilo como se definió anteriormente, p. ej., metoxietoxi, etoxietoxi y similares.
- "Alcoxycarbonilo" significa un radical -C(O)OR en el que R es alquilo como se definió anteriormente, p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y similares.
- "Acilo" significa un radical -C(O)R en el que R es alquilo como se definió anteriormente, p. ej., metilcarbonilo, etilcarbonilo y similares.
- 15 "Acilamino" significa un radical -NHC(O)R en el que R es alquilo como se definió anteriormente, p. ej., metilcarbonilo, etilcarbonilo y similares.
- "Aralquilo" significa un radical -(alquileo)-R en el que R es arilo como se definió anteriormente, p. ej., bencilo, fenetilo y similares.
- 20 "Arilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono, p. ej., fenilo o naftilo.
- "Heterocicloamino que forma puente con aza" significa un anillo bicíclico saturado que tiene 7 a 10 átomos de carbono con dos o más átomos en común y en donde uno, dos o tres átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_n, en donde n es un entero entre 0 y 2, en donde el resto de los átomos del anillo son C siempre que por lo menos dos átomos del anillo sean N, p. ej., octahidropirrolol[3,4-c]pirrolilo, octahidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridina o decahidro-2,6-naftiridina y similares.
- 25 "Aminoheteroalquileo" significa alquileo como se definió anteriormente en donde un átomo de carbono en la cadena de alquileo se reemplaza con -NR^y en donde R^y es hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquioxialquilo o -(alquileo)-NRR' (en donde R es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo, y R' es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo como se define en este documento.
- 30 "Heterocicloamino unido en puente" significa un anillo bicíclico saturado que tiene 7 a 10 átomos del anillo con dos o más átomos en común y en donde uno, dos o tres átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_n, en donde n es un entero entre 0 y 2, en donde el resto de los átomos del anillo son C siempre que por lo menos un átomo del anillo sea N p. ej., octahidropirrolol[3,4-c]pirrolilo, 2-azabiciclo[2,2,1]heptanilo, 7-azabiciclo[4,2,0]octano, octahidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridina o decahidro-2,6-naftiridina y similares.
- 35 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y similares.
- 40 "Cicloalquilalquilo" significa un radical -(alquileo)-R en el que R es cicloalquilo como se definió anteriormente, p. ej., ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y similares.
- "Cicloalquileo" significa un cicloalquilo divalente como se definió anteriormente, a menos que se indique algo distinto.
- "Carboxi" significa -COOH.
- 45 "Dialquilamino" significa un radical -NRR' en el que R y R' son alquilo como se definió anteriormente, p. ej., dimetilamino, metiletilamino y similares.
- "Halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo, preferiblemente fluoro o cloro.
- 50 "Haloalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno, como uno a cinco átomos de halógeno, como flúor o cloro, incluidos aquellos sustituidos con distintos halógenos, p. ej., -CH₂Cl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF(CH₃)₂, y similares. Cuando el alquilo está sustituido solamente con fluoro, puede denominarse en esta aplicación fluoroalquilo.

"Haloalcoxi" significa un radical -OR en el que R es haloalquilo como se definió anteriormente, p. ej., -OCF₃, -OCHF₂, y similares. Cuando R es haloalquilo en donde el alquilo está sustituido solamente con fluoro, se denomina en esta solicitud fluoroalcoxi.

5 "Hidroalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, siempre que si dos grupos hidroxilo están presentes, no están ambos en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 10 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

"Heterociclilo" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos del anillo en donde uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_n, en donde n es un número entero entre 0 y 2, en donde el resto de los átomos del anillo son C. Asimismo, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterociclilo pueden reemplazarse opcionalmente con un grupo -CO-. Más concretamente, el término 15 heterociclilo incluye, aunque sin limitarse a ello, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropirranilo, tiomorfolino, y similares. Cuando el anillo heterociclilo es insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces del anillo siempre que el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterociclilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, también se denomina en la presente invención heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterociclilo.

20 "Heterociclilalquilo" o "heterocicloalquilo" significa un radical -(alquileno)-R en el que R es un anillo heterociclilo como se definió anteriormente, p. ej., tetrahidrofuranimetilo, piperazinimetilo, morfoliniletilo, y similares.

"Heterociclilheteroalquilo" significa un radical -(heteroalquileno)-R en el que R es un anillo heterociclilo y heterociclilo y heteroalquileno como se definen en la presente memoria, p. ej., piperidin-4-iloxietilo, azetidín-3-iloxietilo, y similares.

25 "Heterocicloamino" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos del anillo en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_n, en donde n es un número entero entre 0 y 2, en donde el resto de los átomos del anillo son C siempre que por lo menos uno de los átomos del anillo sea N. Asimismo, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterocicloamino pueden opcionalmente reemplazarse por un grupo -CO-. A menos que se indique otra cosa, el anillo del heterocicloamino puede estar 30 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos del anillo, a menos que se indique algo distinto, si uno o más, (en una realización uno, dos o tres), átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o S, el resto de los átomos del anillo son carbono. Los ejemplos representativos incluyen, 35 entre otros, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo y similares. Como se define en este documento, los términos "heteroarilo" y "arilo" son mutuamente exclusivos. Cuando el anillo heteroarilo contiene 5 o 6 átomos del anillo, también se denomina en este documento heteroarilo de 5 o 6 miembros.

"Heteroarileno" significa un radical heteroarilo divalente.

40 "Heteroaralquilo" significa un radical -(alquileno)-R en el que R es heteroarilo como se definió anteriormente, p. ej., piridinimetilo, y similares. Cuando el anillo heteroarilo en heteroaralquilo contiene 5 o 6 átomos del anillo, también se denomina en este documento heteroaralquilo de 5 o 6 miembros.

"Heteroalquileno" significa alquileno como se describió anteriormente, en donde uno, dos o tres átomos de carbono en la cadena de alquileno se reemplazan en forma independiente con un heteroátomo seleccionado entre -NR-, O, S 45 y SO₂ en donde R es hidrógeno o alquilo como se definió anteriormente, p. ej., -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-, y similares.

La presente descripción también incluye derivados de compuestos de la presente descripción (I). Por ejemplo, cuando los compuestos de la presente descripción contienen grupos tales como hidroxilo, carboxilo, tiol o cualquier grupo que contiene un átomo(s) de nitrógeno, estos grupos pueden estar protegidos con grupos protectores 50 adecuados. Se puede hallar una amplia lista de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. (1999). Los derivados protegidos de los compuestos de la presente descripción se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

La presente descripción también incluye formas polimórficas y formas deuteradas del compuesto de la presente descripción y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

55 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen:

sales de adición con ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilénbis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o

sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se reemplaza por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalino térreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se ha de entender que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se puede hallar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

Los compuestos de la presente descripción pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente descripción que contienen un átomo sustituido en forma asimétrica pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se sabe en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, como por resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas, todas las mezclas de formas quirales o diastereoméricas, y la formas racémicas se encuentran dentro del alcance de la presente descripción, a menos que se indique la estereoquímica específica o la forma isomérica específica. El experto en la técnica entenderá también que cuando un compuesto se ilustra como estereoisómero (R), puede contener el correspondiente (S) estereoisómero como una impureza, es decir, el estereoisómero (S) en menos de aproximadamente 5%, preferiblemente 2% en peso y entonces se ilustra como una mezcla de isómeros R y S, las cantidades de isómero R o S en la mezcla son mayores que aproximadamente 5%, preferiblemente 2% p/p.

Ciertos compuestos de la presente descripción pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los tautómeros e isómeros *cis* y *trans* posibles, como formas individuales y sus mezclas están dentro del alcance de esta descripción. Además, tal como se emplea en la presente memoria, el término alquilo incluye todas las formas isoméricas posibles de dicho grupo alquilo aunque se exponen solamente unos pocos ejemplos. A su vez, cuando los grupos cíclicos tales como arilo, heteroarilo, heterociclilo están sustituidos, incluyen todos los isómeros de posición, si bien se exponen solamente unos pocos ejemplos. Asimismo, todos los hidratos de un compuesto de la presente descripción están dentro del alcance de la presente descripción.

"Oxo" o "carbonilo" significa grupo =O).

"Arilo opcionalmente sustituido" significa arilo como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano.

"Heteroarilo opcionalmente sustituido" significa heteroarilo como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y ciano.

"Heterociclilo opcionalmente sustituido" significa heterociclilo como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxilo, cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia subsiguientemente descrita puede pero no es necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos en los que el evento o la circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede pero no necesita estar presente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclilo no está sustituido con alquilo.

Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que en general no es tóxico ni biológicamente ni de ninguna otra manera indeseable, e incluye un vehículo o un excipiente aceptable para uso veterinario y para uso farmacéutico humano. "Un vehículo/excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se emplea en la memoria y en las reivindicaciones incluye uno y más de uno de dichos excipientes.

"Fenileno" significa un grupo fenilo divalente.

"Alquilo sustituido" significa un grupo alquilo como se define en la presente invención sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre hidroxilo, alcoxi o -NRR' (en donde R es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo, y R' es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo.

"Alquileo sustituido" significa un grupo alquileo como se define en este documento, sustituido con hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo o -NRR' (en donde R es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo, y R' es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo.

"Heteroalquileo sustituido" significa heteroalquileo o un grupo como se define en este documento, que está sustituido con hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo o -NRR' (en donde R es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo, y R' es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo.

"Espiroheterocicloamino" significa un anillo bicíclico saturado que tiene 6 a 10 átomos del anillo en donde uno, dos o tres átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_n, en donde n es un número entero entre 0 y 2, en donde el resto de los átomos del anillo es C siempre que por lo menos un átomo del anillo sea N y los anillos estén conectados a través de un solo átomo, el átomo conector también se denomina espiroátomo, lo más a menudo un carbono cuaternario ("espirocarbono"). Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, 2,6-diazaespiro[3,3]heptano, 2,6-diazaespiro[3,4]octano, 2-azaespiro[3,4]octano, 2-azaespiro[3,5]nonano, 2,7-diazaespiro[4,4]nonano, y similares.

"Aza espiroheterocicloamino" significa un anillo bicíclico saturado que tiene 6 a 10 átomos del anillo en donde uno, dos o tres átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_n, en donde n es un número entero entre 0 y 2, en donde el resto de los átomos del anillo es C siempre que por lo menos dos átomos del anillo sean N y los anillos estén conectados a través de un solo átomo, el átomo conector también se denomina espiroátomo, lo más a menudo un carbono cuaternario ("espirocarbono").

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

(1) prevenir la enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no la experimenta ni exhibe sus síntomas;

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o

(3) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto de la presente descripción y/o su sal farmacéuticamente aceptable que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, la edad, el peso, etc., del mamífero que se ha de tratar.

Realizaciones:

Realización AA

En la realización AA, los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable, según se definió anteriormente en el Compendio, son aquellos en los que J es CH.

Realización A

En la realización A, en un grupo de compuestos, los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en la Realización AA y los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en el primer aspecto (es decir, en el Compendio anterior) son aquellos en los que R¹ es hidrógeno.

Realización B

En la Realización B, los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según lo definido en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en el primer aspecto en el Compendio y/o los grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se

definió en la Realización A anterior, son aquellos en los que Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano. Por cuestiones de claridad, la Realización B contiene dos grupos de compuestos (cada grupo de compuestos incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos contenidos dentro de ese grupo); un primer grupo

5 consiste en compuestos de Fórmula (I') descritos en la Realización AA y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y el segundo grupo consiste en los compuestos de Fórmula (I) descritos en el primer aspecto en el Compendio y/o su sal farmacéuticamente aceptable. El mismo análisis rige para determinar el número de grupos de compuestos en cada una de las siguientes realizaciones.

10 (Bi) Dentro de los grupos de compuestos en la realización B y/o su sal farmacéuticamente aceptable, en un grupo de compuestos y/o sus sales, Ar es un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo, alcoxi, hidroxilo, cloro, fluoro, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi y ciano.

15 (Bii) Dentro de los grupos de compuestos en la realización B y/o su sal farmacéuticamente aceptable, en otro grupo de compuestos y/o sus sales, Ar es 3-metoxifenilo, 2-halo-3-metoxifenilo, 2-halo-5-metoxifenilo, 2-halo-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dihalo-3,5-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-halofenilo o 2,6-dihalofenilo. Dentro de estos grupos de compuestos, en un grupo de compuestos y/o sus sales, Ar es 2-halo-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dihalo-3,5-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo o 2-halofenilo.

20 (Biii) Dentro de los grupos de compuestos de la realización B y/o su sal farmacéuticamente aceptable, incluso en otro grupo de compuestos y/o sus sales, Ar es 2-halo-3,5-dimetoxifenilo o 2,6-dihalo-3,5-dimetoxifenilo. Dentro de los grupos de la realización B, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, Ar es 2-halo-3,5-dimetoxifenilo.

(Biv) Dentro de los grupos de compuestos de la realización B y/o su sal farmacéuticamente aceptable, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, Ar es 2,6-dihalo-3,5-dimetoxifenilo.

25 Dentro de los grupos de compuestos contenidos en la realización B y/o su sal farmacéuticamente aceptable y los grupos contenidos allí, es decir, (Bi)-(Biv) anteriores, en donde Ar es un fenilo sustituido con un grupo halo (p. ej., 2-halo-3,5-dimetoxifenilo o 2,6-dihalo-3,5-dimetoxifenilo), en un grupo de compuestos, halo es fluoro.

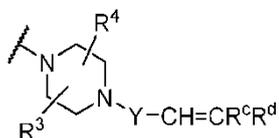
30 Dentro de los grupos de compuestos contenidos en la realización B y/o su sal farmacéuticamente aceptable y los grupos contenidos allí (es decir, (Bi)-(Biv) anterior, en donde Ar es un fenilo sustituido con un grupo halo (p. ej., 2-halo-3,5-dimetoxifenilo o 2,6-dihalo-3,5-dimetoxifenilo), en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, halo es cloro.

Realización D

35 En la Realización D, los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en el primer aspecto anterior, los grupos de compuestos en las realizaciones A y/o B y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y los grupos de compuestos contenidos dentro de cada uno de los grupos de las realizaciones A y B y/o su sal farmacéuticamente aceptable, son aquellos en los que:

Q es alquileo; y

X es un grupo de fórmula (a):



(a)

40 en donde:

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o halo; y

R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o halo;

Y es -CO- o -SO₂-;

R^c es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; y

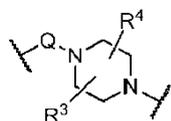
45 R^d es hidrógeno o alquilo; o

R^d y el átomo de hidrógeno en el carbono unido al grupo Y pueden formar un enlace para dar un triple enlace
 $(-\xi-Y-C\equiv CR^c)$

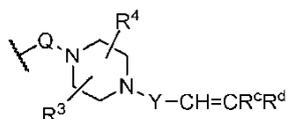
Realización E

5 En la Realización E, los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en el primer aspecto, los grupos de los compuestos de las realizaciones A, B y/o D y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y los grupos de los compuestos contenidos dentro de cada uno de los grupos de las realizaciones A, B y/o D y/o su sal farmacéuticamente aceptable, son aquellos en los que Q es alquileo. Dentro de estos grupos, en un grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, Q es etileno o propileno. Dentro de estos grupos, en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, Q es etileno. Dentro de estos grupos, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, Q es n-propileno.

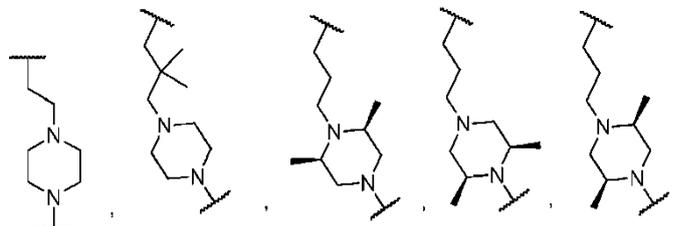
10 (Ei) Dentro de los grupos de compuestos en (E) y/o su sal farmacéuticamente aceptable y los grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable contenidos allí, en un grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, X es un grupo de fórmula (a). Dentro de los grupos en (Ei), en un grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable,



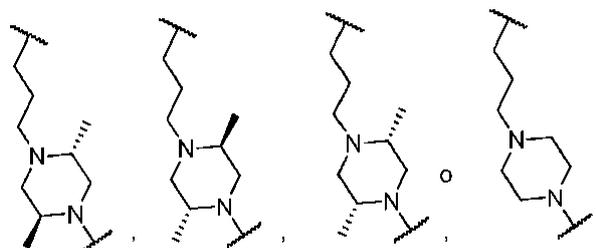
en -Q-X de fórmula



es:

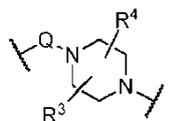


20

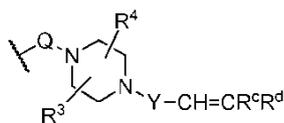


25

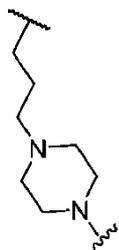
Dentro de los grupos de compuestos en (Ei) y/o su sal farmacéuticamente aceptable, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable,



en -Q-X de fórmula



es



Realización H

- 5 En la realización H, los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en el primer aspecto anterior, los grupos de compuestos en las realizaciones A, B, D y/o E anteriores y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y los grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable contenidos dentro de cada uno de los grupos en las realizaciones A, B, D y/o E y/o su sal farmacéuticamente aceptable son aquellos en los que R^2 es hidrógeno, alquilo, alquinilo, acilo, alcoxicarbonilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquioxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo (en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), heterocicilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), aralquilo, heteroaralquilo, fenilo o heteroarilo (en donde el anillo fenilo en aralquilo, el anillo heteroarilo en heteroaralquilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes en donde dos de los sustituyentes opcionales se seleccionan en forma independiente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano, y uno de los sustituyentes opcionales es alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido). Dentro de los grupos de esta realización H, en un grupo de compuestos y/o su sal, R^2 es alquilo, alquinilo, acilo, alcoxicarbonilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquioxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo (en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), heterocicilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), aralquilo, heteroaralquilo, fenilo o heteroarilo (en donde el anillo fenilo en aralquilo, el anillo heteroarilo en heteroaralquilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, en donde dos sustituyentes están independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano, y el tercer sustituyente es alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido).

- (Hi) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, en un grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R^2 es alquilo, cicloalquilalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquioxialquilo o heterocicilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido).

- Dentro de los grupos de compuestos en (Hi) y/o su sal, en un grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R^2 es alquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquioxialquilo o heterocicilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido).

(Hii) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R² es alquilo, preferiblemente metilo, etilo o isopropilo.

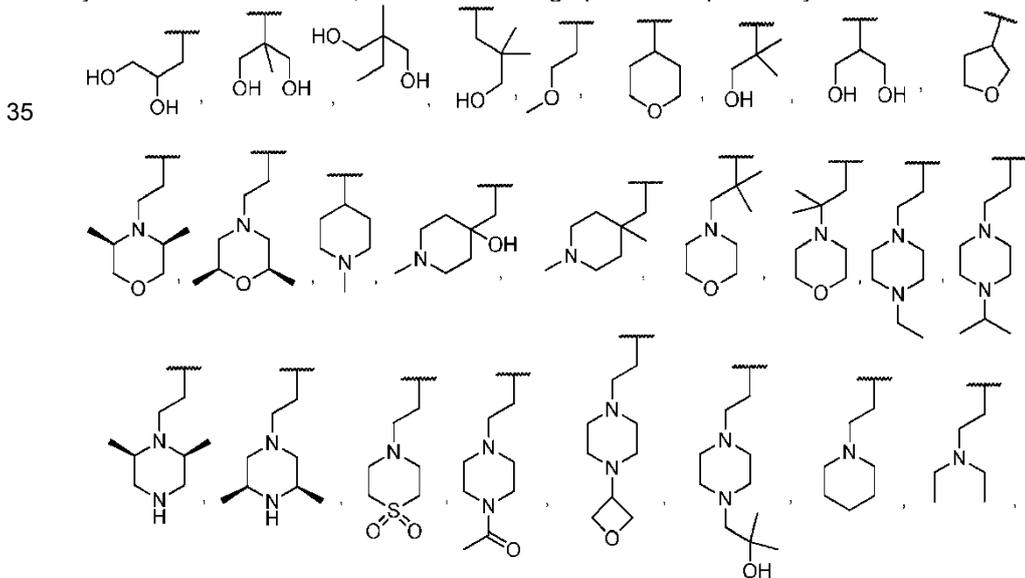
5 (Hiii) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R² es cicloalquilalquilo, preferiblemente ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo o ciclopentilmetilo.

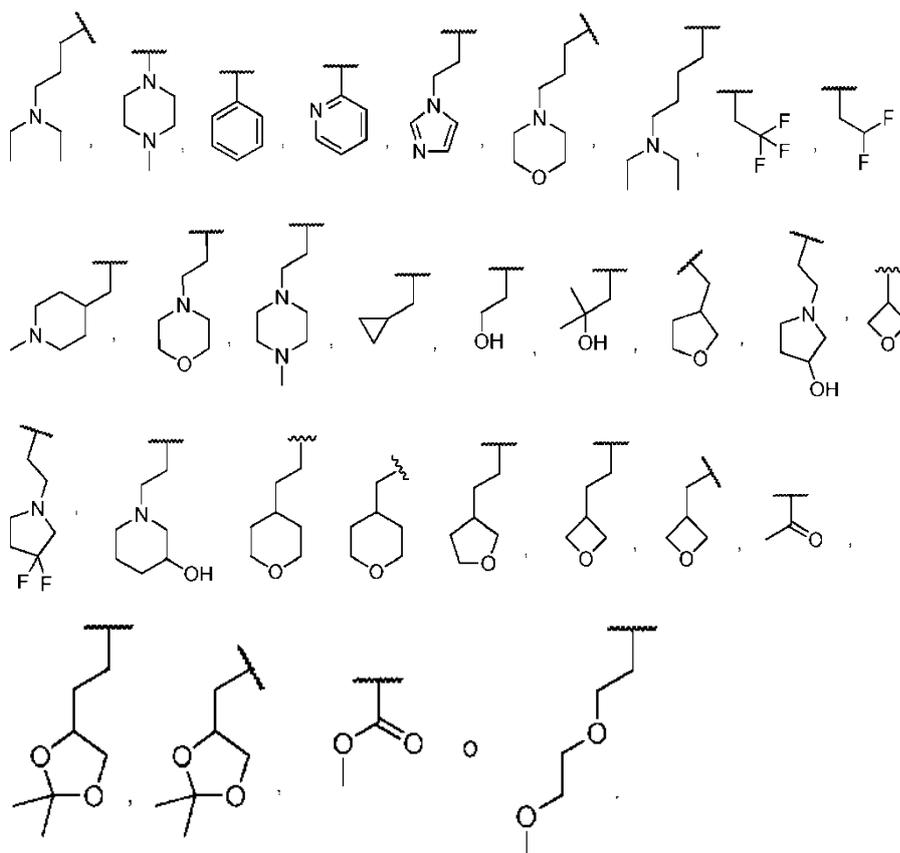
10 (Hiv) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R² es hidroxialquilo, preferiblemente R² es hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo, más preferiblemente R² es 2-hidroxietilo o 2-hidroxil-2-metilpropilo.

15 (Hv) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y del grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R² es heterociclilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), preferiblemente R² es tetrahidrofuran-3-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, piperazin-4-etilo o morfolin-4-iletilo, en donde los anillos morfolin-4-ilo, piperazinilo y piperidinilo en los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), más preferiblemente R² es 1-metilpiperidin-4-ilmetil, 2-morfolin-4-iletilo, tetrahidrofuran-3-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo o 2-(1-metilpiperazin-4-il)etilo.

25 (Hvi) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y del grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R² es heterociclilo (en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), heteroaralquilo, fenilo o heteroarilo en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes en donde dos de los sustituyentes opcionales se seleccionan en forma independiente entre alquilo, hidroxil, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano, y el tercer sustituyente opcional es alquilo, cicloalquilo, hidroxil, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, preferiblemente R² es tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

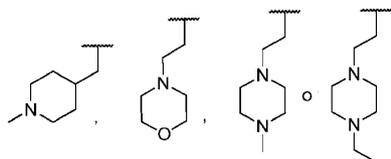
30 (Hvii) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R² es:





5

(Hviii) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R^2 es:

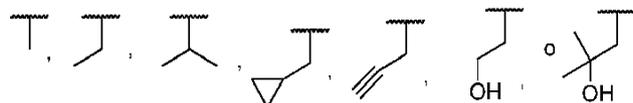


10

cuando X es Ar^1 o Ar^2 en donde Ar^1 y Ar^2 son en forma independiente fenileno o heteroarileno de 5 o 6 miembros, o X es un anillo de fórmula (e), preferiblemente el anillo D es heterocicloamino, más preferiblemente azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo.

(Hix) Dentro de los grupos en H y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable, R^2 es:

15



cuando X es un grupo de fórmula (a), (b), (c) o (e), preferiblemente X es azetidino, piperazinilo o piperidinilo.

(Hx) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o sus sales, R^2 es hidrógeno.

(Hxi) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o su sal, R^2 es acetilo, metoxicarbonilo o metoxietiloxietilo.

20

(Hxii) Dentro de los grupos de compuestos en H y/o su sal farmacéuticamente aceptable y el grupo de compuestos y/o su sal contenida allí, incluso en otro grupo de compuestos y/o sus sales, R^2 es hidrógeno, alquilo, acilo,

alcoxialquiloalquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R^2 es hidrógeno, metilo, metilcarbonilo, metoxietiloxietilo o $^*CH(CH_3)CH_2-OCH_3$ en donde la estereoquímica a *C es (R) o (S), preferiblemente (S).

Realización K

- 5 En la realización K, los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según lo definido en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según lo definido en el primer aspecto anterior, los grupos de compuestos en las realizaciones A, B, D, E y/o H anteriores y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y los grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable contenida allí dentro de cada uno de los grupos en las realizaciones A, B, D, E y/o H son aquellos en los que Y es $-CO-$.

Realización L

- 10 (Li) En (Li), los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en el primer aspecto anterior, los grupos de compuestos en las realizaciones A, B, D, E, H y/o K y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y los grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable contenidos dentro de cada uno de los grupos en las realizaciones A, B, D, E, H y/o K son aquellos en los que R^c y R^d son hidrógeno.

- 15 (Lii) En (Lii), los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en el primer aspecto anterior, los grupos de compuestos en las realizaciones A, B, D, E, H y/o K y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y los grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable contenidos dentro de cada uno de los grupos en las realizaciones A, B, D, E, H y/o K son aquellos en los que R^c es alquilo y R^d es hidrógeno. Dentro de
20 estos grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable en un grupo de compuestos y/o sus sales, R^c es metilo.

- (Liii) En (Liii), los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según se definió en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal según se definió en el primer aspecto anterior, los grupos de compuestos en las realizaciones A, B, D, E, H y K y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y los grupos de
25 compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable contenida dentro de cada uno de los grupos en las realizaciones A, B, D, E, H y/o K son aquellos en los que R^c es $-CH_2NRR'$, en donde R es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi y halo, y R' es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterocicloamino y R^d es hidrógeno.

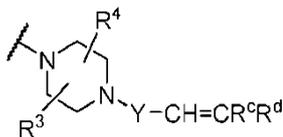
- 30 (Liv) En (Liv), los compuestos de Fórmula (I') y/o su sal farmacéuticamente aceptable según lo definido en la Realización AA, los compuestos de Fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable según lo definido en el primer aspecto anterior, los grupos de compuestos en las realizaciones A, B, D, E, H y K y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y los grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable contenida allí dentro de cada uno de los grupos en las realizaciones A, B, D, E, H y/o K son aquellos en los que R^d y el átomo de
35 hidrógeno en el carbono unido al grupo Y forman un enlace para dar un triple enlace. Dentro de estos grupos de compuestos y/o su sal farmacéuticamente aceptable en un grupo de compuestos y/o sus sales R^c es metilo.

Realización (M):

En la realización (M), los compuestos de Fórmula (III) son aquellos en los que:

Q es alquileno o alquileno sustituido; y

- 40 X es un grupo de fórmula (a):



(a)

(Ma) En (Ma), los compuestos de la realización (M), son aquellos en los que X es un grupo de fórmula (a).

(Md) En (Md), los compuestos en las realizaciones (M), (Ma) y los grupos contenidos allí son aquellos en los que J es N.

- 45 (Mf) En (Mf), los compuestos de las realizaciones (M), (Ma), (Md), y los grupos contenidos allí son aquellos en los que R^1 es como se ha definido en la realización A anterior y los grupos contenidos allí.

(Mg) En (Mg), los compuestos de las realizaciones (M), (Ma), (Md) y (Mf) y los grupos contenidos allí son aquellos en los que Ar es como se ha definido en la Realización B y los grupos contenidos allí.

(Mh) En (Mh), los compuestos de las realizaciones (M), (Ma), (Md), (Mf) y (Mg) y los grupos contenidos allí son aquellos en los que R² es como se ha definido en la realización H y grupos contenidos allí.

- 5 (Mi) En (Mi), los compuestos de las realizaciones (M), (Ma), (Md), (Mf), (Mg) y (Mh), y los grupos contenidos allí son aquellos en los que Y es -CO-.

(Mj) En (Mj), los compuestos de las realizaciones (M), (Ma), (Md), (Mf), (Mg) y (Mi), y los grupos contenidos allí son aquellos en los que R^c y R^d son como se define en la realización L y los grupos contenidos allí.

Los compuestos de la descripción se exponen en la Tabla 1 siguiente (* indica un Ejemplo de referencia):

10 Tabla 1

Comp. núm.	Nombres
1	8-(2-(4-acriloilpiperazin-1-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2	8-(2-(4-acriloilpiperazin-1-il)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
3*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida;
4	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
5*	8-(2-((3aR,6aS)-5-acriloilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
6	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
7	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
8*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
9*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
10*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)oxi)etil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
11	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
12	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
13	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
14*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
15*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
16	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(isopropilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
17*	8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
18	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
19	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
20	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
21	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
22	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
23	8-(3-((2R,6S)-4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
24	8-(3-((3S,5R)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
25	8-(3-((3S,5R)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
26	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
27	8-((1-((4-acriloilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
28	8-((1-((4-acriloilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
29	8-(3-((2R,6S)-4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
30	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
31	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
32	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
33	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(piridin-2-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
34	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(piridin-2-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
35	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2-difluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
36	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
37	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
38	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
39	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-isopropoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
40	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
41	(R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
42	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
43	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
44	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2-difluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
45	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
46	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-isopropoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
47	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
48	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
49	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-etoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
50	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1,3-dimetoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
51	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
52	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
53	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-etoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
54	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
55	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
56	(R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
57	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1,3-dimetoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
58	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
59	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
60	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
61	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
62	N-(8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida;
63	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
64	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
65	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
66	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
67	(R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
68	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
69*	(E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
70*	8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
71*	8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
72*	8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
73*	(S)-8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
74*	8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-metilpiperazín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
75*	(R)-8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
76*	8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)oxi)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
77*	8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
78*	(S)-8-(2-((1-acrilolilpirrolidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
79*	(R)-8-(2-((1-acrilolilpirrolidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
80*	8-(2-((1-acrilolilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
81	8-(3-(4-acrilolilpiperazín-1-il)propil)-6-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
82	(8-(3-(4-acrilolilpiperazín-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-2-il)carbarnato de metilo;
83	(S)-8-(3-(4-acrilolilpiperazín-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
84	8-(3-(4-acrilolilpiperazín-1-il)propil)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
85	(S)-8-(3-(4-acrilolilpiperazín-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-etoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
86	(E)-8-(3-(4-(but-2-enoil)piperazín-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
87	(E)-2-amino-8-(3-(4-(but-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
88*	(8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)carbarnato de metilo;
89*	8-(2-((1-acriloil-3-metilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
90*	(E)-8-(2-((1-(but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
91*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
92*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
93*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
94*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
95*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((1-etilpiperidin-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
96*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-morfolinopropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
97*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
98*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
99*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
100*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(dietilamino)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
101*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(dietilamino)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
102*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
103	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((4-(dietilamino)butil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
104*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(dimetilamino)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
105*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((1-metilpiperidín-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
106*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
107*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
108*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
109*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((1r,4r)-4-hidroxíciclohexil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
110*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
111*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
112*	(R)-8-((1-(1-acriloilazetidín-3-il)pirrolidín-2-il)metil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
113*	(S)-8-((1-(1-acriloilazetidín-3-il)pirrolidín-2-il)metil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
114*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
115*	(E)-8-(2-((1-(but-2-enoil)azetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
116*	(R)-8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
117*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
118*	(S)-8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
119*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
120*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(2-metoxietil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
121*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(2-metoxietil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
122*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(isopropil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona;
123*	(S)-8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
	(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
124*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(2-metoxietil)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
125*	(R)-8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
126*	(S)-8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-3-metilbutil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
127*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
128*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)(metil)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
129*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
130*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(isopropilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
131*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
132*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
133*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(isopropilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
134*	(R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidín-3-il)acrilamida;
135*	(R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidín-3-il)acrilamida;
136*	(S)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidín-3-il)acrilamida;
137*	(S)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidín-3-il)acrilamida;
138*	(S)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)pirrolidín-3-il)acrilamida;
139*	(S)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)pirrolidín-3-il)acrilamida;
140*	(R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)pirrolidín-3-il)acrilamida;
141*	(R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
	il)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida;
142*	1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
143*	(S)-1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((1-metoxipropan-2-il)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
144*	1-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
145*	1-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((2-morfolinoetil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
146*	(S)-1-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((1-metoxipropan-2-il)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
147*	1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
148*	1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-7-amino-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
149*	1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((2-metoxietil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
150*	1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
151*	1-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naphthyridin-2(1H)-ona;
152*	1-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(etil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
153*	1-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(2-metoxietil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
154*	(S)-N-(1-(3-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-2-oxo-1,6-naftiridin-1 (2H)-il)propil)pirrolidin-3-il)acrilamida;
155*	1-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(2-metoxietil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
156*	1-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(metil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1,6-naphthyridin-2(1H)-ona;
157*	1-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(metil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
158*	(R)-N-(1-(3-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)pirrolidin-3-il)acrilamida;
159*	(S)-N-(1-(3-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)piperidin-3-il)acrilamida;

Comp. núm.	Nombres
160*	1-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(2-metoxietil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
161*	1-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(2-metoxietil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona;
162*	(R)-N-(1-(3-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)piperidin-3-il)acrilamida;
163	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
164	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-aminopirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

su isómero E o Z individual;

y/o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

En una realización, el compuesto es:

- 5 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 10 (R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 15 (R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 20 N-(8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida;
8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos.

En otra realización, el compuesto es:

- 25 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

(R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

5 (R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido [2,3 - d]pirimidin-7(8H)-ona;

8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

10 N-(8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida; o

8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

y/o una sal farmacéuticamente de cualquiera de los compuestos anteriores.

15 En otra realización, el compuesto es 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto es 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

20 En otra realización, el compuesto es (S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto es (R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto es N-(8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

25 En otra realización el compuesto es 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

Se hace referencia también al compuesto 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

30 Otros compuestos representativos de la descripción se exponen en la Tabla 2 que sigue (*= compuesto de referencia):

Tabla 2

	Nombre
1*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4,4-difluoropiperidín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
2*	8-(2-((1-acriloilpirrolidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
3*	(E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)pirrolidín-3-il)oxi)etil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
4*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
5*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

ES 2 689 421 T3

	Nombre
6*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(dietilamino)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
7*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(dietilamino)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
8*	8-(2-((1-acrilolpirrolidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-etilpiperazín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
9*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-etilpiperazín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
10*	8-(2-((1-acrilolpirrolidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
11*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
12*	8-(2-((1-acrilolpirrolidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4,4-difluoropiperidín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
13*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4,4-difluoropiperidín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
14*	8-(2-((1-acrilolpirrolidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
15	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxí-2-metilpropil)amino)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazín-1-il)propil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
16*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
17*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
18*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(dietilamino)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
19*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(dietilamino)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
20*	8-(2-((1-acrilolpirrolidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-etilpiperazín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
21*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-etilpiperazín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
22*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-etilpiperazín-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
23*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-etilpiperazín-1-il)etil)amino)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
24*	N-(1-(2-(2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida

ES 2 689 421 T3

	Nombre
25*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
26*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
27*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
28*	2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
29*	N-(1-(2-(2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)piperidín-4-il)acrilamida
30*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)amino)etil)-2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
31	8-(3-(4-acriloilpiperazín-1-il)propil)-2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
32*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
33*	N-(1-(2-(2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
34*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
35*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
36*	8-(2-((1-acriloilpirrolidín-3-il)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
37*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
38*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
39*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
40*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
41	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazín-1-il)propil)-2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
42*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
43*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
44*	(E)-2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
45*	8-(2-((1-acriloilpirrolidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-

ES 2 689 421 T3

	Nombre
	7(8H)-ona
46	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
47*	8-(2-((1-acriloilpiperidm-4-il)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
48*	N-(1-(2-(2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
49*	2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
50	N-8-3-4-aclolierazin-1-il)propil-6-2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida
51*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
52*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
53*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
54*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
55	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
56*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
57*	(E)-2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)oxi)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
58*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
59*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
60*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
61*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
62*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
63*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

ES 2 689 421 T3

	Nombre
64*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
65*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
66*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
67*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
68	8-(3-(4-acrilolpiperazín-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
69*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
70*	8-(2-((1-acrilolpiperidín-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
71*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enil)azetidín-3-il)amino)etil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
72*	8-(2-((1-acrilolpiperidín-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
73*	(E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)pirrolidín-3-il)oxi)etil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
74*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
75*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
76	8-(3-(4-acrilol-2,6-dimetilpiperazín-1-il)propil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
77	2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enil)piperazín-1-il)propil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
78*	(E)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azetidín-3-il)oxi)etil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
79*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
80*	8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
81*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
82*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-

	Nombre
	il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
83*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
84	8-(3-(4-acloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxihenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
85*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidid-3-il)acrilamida
86	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
87	N-(8-(3-(4-acriloil-2,6-dimethylpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida
88*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2-cholo-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
89*	8-(2-((1-acriloilpirrolidm-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
90*	8-(2-((1-acriloilazetidid-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
91*	8-(2-((1-acriloilazetidid-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
92*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
93	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi)etil)amino)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)propil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
94	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
95*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
96*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
97*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidid-3-il)amino)etil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
98*	8-(2-((1-acriloilazetidid-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
99*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidid-3-il)acrilamida
100*	(E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidid-3-il)oxi)etil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

ES 2 689 421 T3

	Nombre
101*	8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
102*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
103*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
104	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
105	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)propil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
106*	(E)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)oxi)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
107*	8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
108*	(E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
109*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
110*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
111*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
112	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
113	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
114*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
115*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
116*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
117*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
118	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
119*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-

ES 2 689 421 T3

	Nombre
	il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
120*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
121*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
122*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
123*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
124	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
125*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
126*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
127*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
128*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
129*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
130*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
131*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
132*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
133*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
134*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
135*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
136*	8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
137*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida

ES 2 689 421 T3

	Nombre
138*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
139*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)amino)etil)-6-(2,6-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
140*	8-(2-((1-acriloilpiperidín-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
141*	(E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidín-3-il)oxi)etil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
142	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazín-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
143*	N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)piperidín-4-il)acrilamida
144*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
145	8-(3-(4-acriloilpiperazín-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
146*	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
147*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
148*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino))but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
149*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidín-3-il)oxi)etil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
150	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazín-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
151*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidín-3-il)oxi)etil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
152	8-(3-(4-acriloilpiperazín-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
153	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazín-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
154*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)piperidín-4-il)acrilamida
155*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
156	N-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazín-1-il)propil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-

ES 2 689 421 T3

	Nombre
	d]pirimidin-2-il)acetamida
157	N-(8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida
158*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
159*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
160*	8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
161	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
162*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
163*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
164*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
165*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
166*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
167	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
168*	8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
169*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
170*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
171	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
172*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
173*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
174	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

ES 2 689 421 T3

	Nombre
175	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
176	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
177*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
178*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino))but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
179*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino))but-2-enoil)pirrolidin-3-il)oxi)etil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
180*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino))but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
181*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino))but-2-enoil)pirrolidin-3-il)oxi)etil)-2-((oxetan-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
182*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino))but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
183	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
184*	8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
185*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
186*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)azetidín-3-il)acrilamida
187*	8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
188*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
189*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
190	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
191	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
192	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
193*	8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-

	Nombre
	il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
194*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
195*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(((tetrahidroiuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
196*	8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
197*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
198	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
199*	(E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
200	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
201*	(E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
202	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
203	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
204*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)oxi)etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
205*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
206*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)oxi)etil)-2-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
207*	(E)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)oxi)etil)-2-((2-(oxetan-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
208	6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)-8-(3-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)propil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
209	8-(3-(4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
210*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida
211*	N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida

	Nombre
212*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-((2-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
213	8-(3-(4-acrilóil-2,6-dimetilpiperazín-1-il)propil-6-2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona
214*	6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(3-metilbut-2-enoil)azetidín-3-il)amino)etil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona

Esquema sintético general

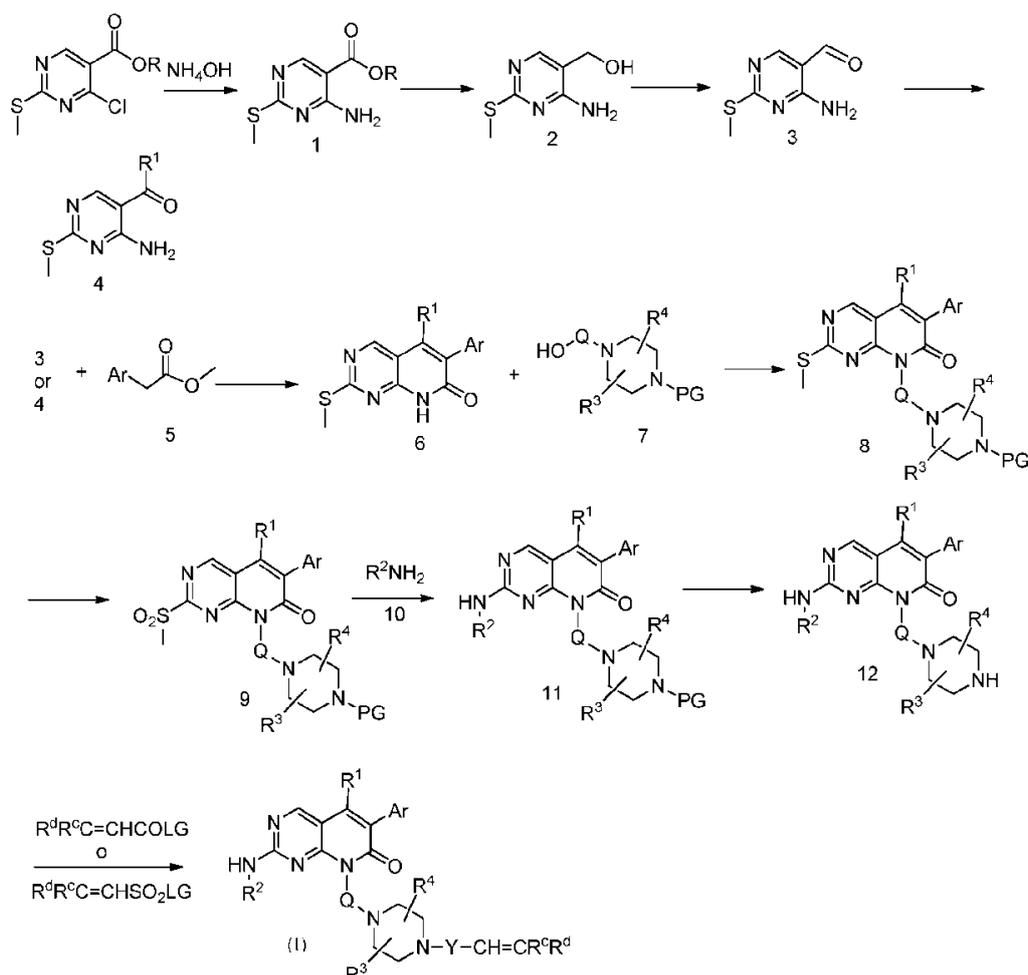
Los compuestos de la presente descripción se pueden preparar con los métodos que se ilustran en los esquemas de reacción que siguen.

- 5 Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos o bien son comercializados por proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan con métodos conocidos por el experto en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en referencias como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4a edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son puramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente descripción, y se pueden efectuar diversas modificaciones a estos esquemas, las cuales serán sugeridas al experto en la técnica que lea la presente descripción. Los materiales de partida e intermedios, y los productos finales de la reacción se pueden aislar y purificar, si se desea, usando técnicas convencionales, entre ellas, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluidas constantes físicas y datos espectrales.

20 A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en este documento tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, como de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C e incluso a temperatura ambiente, p. ej., aproximadamente 20 °C.

Los compuestos de la presente descripción tales como el compuesto de Fórmula (I) en donde Q es como se definió anteriormente y X es un grupo de fórmula (a) se pueden preparar como se ilustra y describe en el Esquema 1 siguiente.

Esquema 1



La sustitución del átomo de cloro en 4-cloro-2-metilpirimidina-5-carboxilato de etilo (R es etilo) con amoniaco en un disolvente orgánico tal como diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidina (NMP), alcohol metílico, y similares, proporciona un compuesto amino de fórmula 1, La reducción del grupo éster en el compuesto 1 a un alcohol con un agente reductor tal como hidruro de aluminio y litio en un disolvente tal como THF o éter dietílico a 0°C hasta temperatura ambiente provee un compuesto de fórmula 2.

La oxidación del grupo alcohol en 2 proporciona un aldehído de fórmula 3. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de oxidación estándar conocidas en la técnica, como dióxido de manganeso (MnO_2) en disolventes tales como diclorometano a 0°C hasta 60° C. Para los compuestos de Fórmula (I) en donde R^1 es alquilo, el compuesto 3 se puede tratar con un haluro de alquil-litio o alquil-magnesio en un disolvente tal como THF para generar un alcohol secundario que puede luego oxidarse bajo condiciones de reacción de oxidación estándar para dar un compuesto de fórmula 4.

El acoplamiento del compuesto 3 o 4 con un compuesto éster de fórmula 5 en donde Ar es como se ha definido en el aspecto uno anterior provee un compuesto quinolona de fórmula 6 en donde R^1 es hidrógeno o alquilo, respectivamente. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en disolventes tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidina (NMP), y similares, usando una base tal como hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de litio, bicarbonato de potasio o trietilamina, y similares, a temperatura ambiente hasta 150° C. Los compuestos de fórmula 5 se comercializan, p. ej., 2-fenilacetato de metilo, 2-(2-clorofenil)acetato de metilo, 2-(2,4-diclorofenil)acetato de metilo, 2-(2,6-diclorofenil)acetato de metilo, 2-(3-metoxifenil)acetato de metilo y 2-(3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo se comercializan o se pueden preparar fácilmente por métodos conocidos en la técnica tales como esterificación de un ácido aril acético a un éster aril acético bajo condiciones metanólicas o etanólicas ácidas (p. ej., cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico).

La reacción de un compuesto de fórmula 6 con un compuesto de fórmula 7 en donde Q, R^3 y R^4 son como se definió en el aspecto uno anterior y PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado bajo condiciones de reacción Mitsunobu estándar (p. ej., trifenilfosfina, diisopropilazo-dicarboxilato en disolventes tales como THF, DCM o DMF

proporciona un compuesto de fórmula 8. Los compuestos de fórmula 7 o bien se comercializan, p. ej., 3-(piperazin-1-il)propan-1-ol y 4-(3-hidroxipropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo o se pueden preparar fácilmente con métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, el grupo hidroxilo en 7 se puede convertir a un grupo saliente adecuado tal como tosilato, mesilato o halo y luego se puede someter a reacción con el compuesto 6 en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina y similares, para dar un compuesto de fórmula 8,

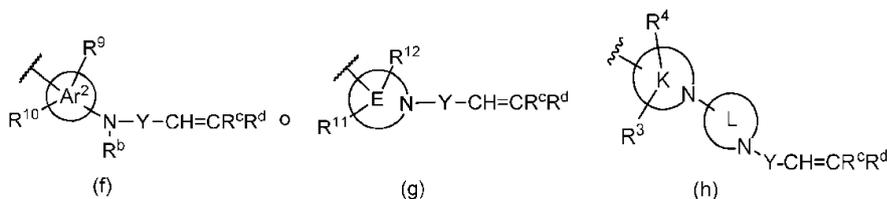
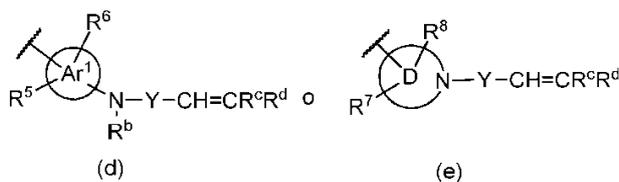
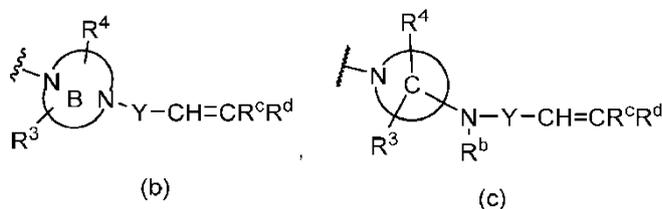
La oxidación del grupo metililo en el compuesto 8 proporciona sulfona de fórmula 9, utilizando agentes oxidantes tales como ácido 3-cloroperbenzoico (MCPBA) en diclorometano o Oxona® en metanol, etanol acuoso o tetrahidrofurano acuoso a 0°C hasta temperatura ambiente. Alternativamente, la oxidación se puede llevar a cabo bajo condiciones catalíticas con reactivos de renio/peróxido, véase ("Oxidation of Sulfoxides by Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methyltrioxorhenium(VII)", Lahi, David W.; Espenson, James H, Inorg. Chem (2000) 39(10) pág.2164-2167; "Rhenium oxo complexes in catalytic oxidations, Catal. Today (2000) 55(4), pág. 317-363 y "A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides", Coperet, Christophe; Adolfsson, Hans; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, J. Org. Chem. (1998) 63(5), pág. 1740-1741).

El acoplamiento del compuesto sulfona 9 con una amina de fórmula 10 en donde R² es como se definió en el aspecto uno anterior en un disolvente tal como DMF o NMP a temperaturas de 80° C a 150 °C provee un compuesto de fórmula 11. Los compuestos de fórmula 10 o bien se comercializan, p. ej., metilamino, N¹,N¹-dietilbutano-1,4-diamina, 2-aminoetanol, 1-amino-2-metilpropan-2-ol, 2-morfolinoetanamina y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina o se pueden preparar fácilmente con métodos conocidos en la técnica.

La eliminación del grupo protector amino proporciona un compuesto de fórmula 12. Las condiciones de reacción dependen de la naturaleza del grupo protector amino. Por ejemplo, cuando PG es Boc, se puede eliminar tratando un compuesto de fórmula 11 con un ácido, p. ej., cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en disolventes tales como DCM.

El compuesto 12 puede entonces convertirse a un compuesto Fórmula (I) por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, sometiendo a reacción 12 con un haluro de acilo de fórmula R^cR^dC=CHCOLG o R^cR^dC=CHSO₂X en donde R^c y R^d son como se define en el Compendio y LG es halo bajo condiciones de acilación o sulfonilación estándar, es decir, en presencia de una base tal como TEA o DIEA en disolventes como THF o DCM proporciona un compuesto de Fórmula (I).

Será obvio para el experto en la técnica que los Ejemplos de referencia de Fórmula (I) en donde X es un grupo de fórmula (b), (c), (d), (e), (f) o (g):



en donde:

el anillo B es aza en puente con heterocicloamino o azaespiroheterocicloamino;

el anillo C es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, heterocicloamino en puente o espiroheterocicloamino en donde el átomo de nitrógeno en los anillos (a), (b) y (c) antes mencionados se conecta con el grupo Q;

los anillos K y L son independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino o homopiperidino;

cada R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o halo;

cada R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o halo;

Ar¹ es cicloalquileo de 5 o 6 miembros, fenileno o heteroarileno de 5 o 6 miembros;

5 el anillo D es heterocicloamino, heterocicloamino en puente o espiroheterocicloamino;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano;

R⁶ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o halo;

10 Ar² es cicloalquileo de 5 o 6 miembros, fenileno, heteroarileno de 5 o 6 miembros, azetidino, pirrolidino o piperidino en donde el átomo de nitrógeno del anillo en azetidino, pirrolidino o piperidino está unido al grupo Q;

el anillo E es heterocicloamino, heterocicloamino en puente o espiroheterocicloamino;

R⁹ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano; y

R¹¹ y R¹² son en forma independiente hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o halo;

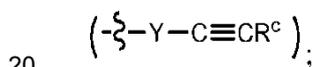
15 cada Y es -CO- o -SO₂-;

cada R^b es hidrógeno o alquilo;

cada R^c es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; y

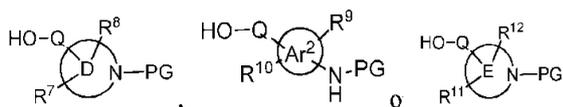
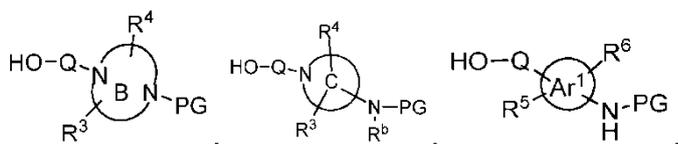
cada R^d es hidrógeno o alquilo; o

cada R^d y el átomo de hidrógeno en el carbono unido al grupo Y pueden formar un enlace para dar un triple enlace



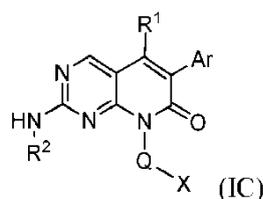
siempre que: (1) cuando (i) Ar¹ es fenileno o heteroarileno de 6 miembros o (ii) Ar² es fenileno, heteroarileno de 6 miembros o piperidino o (iii) el anillo C es piperidino, entonces Q y -NR^b-Y-CH=CR^cR^d son meta o para uno con el otro; (2) cuando el anillo D o E es piperidino, entonces Q y -Y-CH=CR^cR^d son meta o para uno con el otro; (3) cuando el anillo D o E es piperazino, entonces Q y -Y-CH=CR^cR^d son para uno con el otro; y (4) cuando el anillo C, D o E es pirrolidino o azetidino, entonces Q y -NR^b-Y-CH=CR^cR^d o Q y -Y-CH=CR^cR^d son (1,3) uno con el otro; se pueden preparar fácilmente con un método descrito anteriormente, pero sustituyendo un compuesto 7 con un compuesto de fórmula

25



respectivamente. Los ejemplos representativos de dichas preparaciones se exponen en los Ejemplos de referencia que siguen. Los compuestos de fórmula (b), (c), (d), (e), (f) o (g) tales como 4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, 4-(3-hidroxi-propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, 3-(2-hidroxi-etoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(2-hidroxi-etoxi)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo se comercializan.

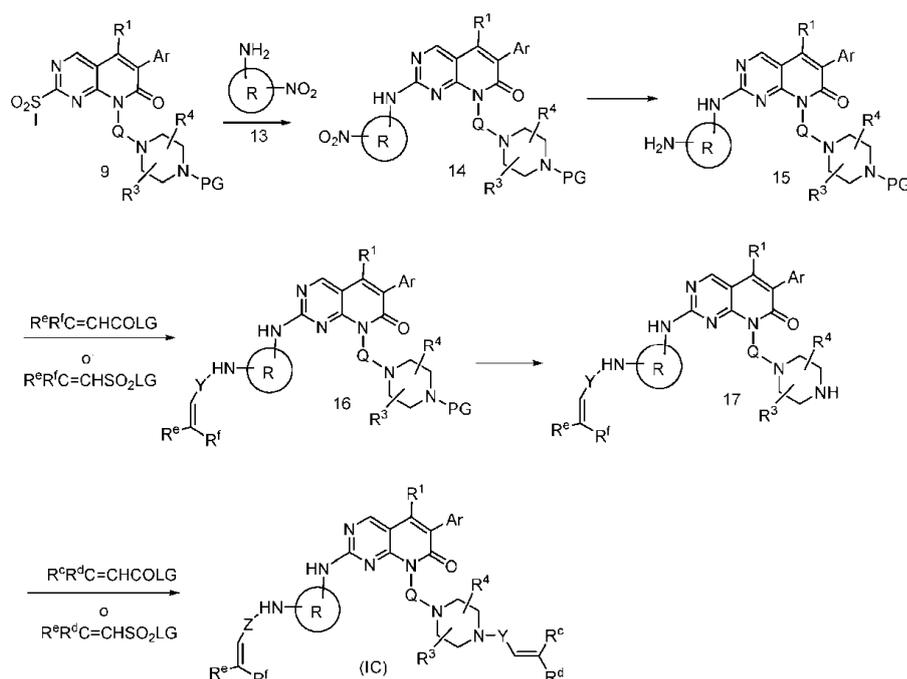
35 Los ejemplos de referencia de Fórmula (IC):



se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (IC) en donde Q es alquileno, heteroalquileno o alquileno-cicloalquileno-alquileno, X es un grupo de fórmula (a) y R² fenilo o heteroarilo sustituido con por lo menos -NH(alquileno)_n-Z-CH=CR^eR^f se pueden preparar como se ilustra y describe en el Esquema 2 a continuación.

5

Esquema 2



El acoplamiento del compuesto sulfona 9 con una amina de fórmula 13 en donde R es fenilo o heteroarilo en un disolvente tal como DMF o THF y una base tal como terc-BuOK o NaH a temperaturas de 0° C a 100 °C proporciona un compuesto de fórmula 14. Los compuestos de fórmula 13 o bien se comercializan, p. ej., 2-nitroanilina, 4-metil-2-nitroanilina, 4-cloro-2-nitroanilina, 4-metoxi-2-nitroanilina, 2-metil-6-nitroanilina, 4-fluoro-2-nitroanilina, 3-nitropiridin-4-amina, 2-nitropiridin-3-amina, 6-metil-3-nitropiridin-2-amina, 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina, 6-metoxi-3-nitropiridin-2-amina, 6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina y 2-metil-5-nitropirimidin-4-amina o se pueden preparar fácilmente por métodos conocidos en la técnica.

10

La reducción del grupo nitro en 14 proporciona una amina de fórmula 15. La reacción de reducción se lleva a cabo en disolventes tales como metanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano y similares usando agentes reductores tales como cloruro de estaño (II), zinc y hierro. Alternativamente, la reducción se puede efectuar con gas hidrógeno y un catalizador tal como paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino o níquel Raney y similares. El tratamiento del compuesto 15 con haluro de acilo de fórmula R^eR^fC=CHCOLG o R^eR^fC=CHSO₂X en donde R^d y R^f son como se define en el Compendio y LG es halo bajo condiciones de acilación o sulfonilación estándar, es decir, en presencia de una base como TEA o DIEA en disolventes tales como THF o DCM, proporciona un compuesto de fórmula 16.

15

20

La eliminación del grupo protector amino en 16 proporciona un compuesto de fórmula 17. Las condiciones de reacción dependen de la naturaleza del grupo protector amino. Por ejemplo, cuando PG es Boc, se puede eliminar tratando un compuesto de fórmula 16 con un ácido, p. ej., cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético, en disolventes tales como DCM.

25

El compuesto 17 puede luego convertirse a un compuesto de Fórmula (IC) por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, sometiendo a reacción 17 con un haluro de acilo de fórmula R^dR^cC=CHCOLG o R^dR^cC=CHSO₂X en donde

R^c y R^d son como se define en el Compendio y LG es halo bajo condiciones de acilación o sulfonilación estándar, es decir, en presencia de una base tal como TEA o DIEA en disolventes tales como THF o DCM, proporciona un compuesto de Fórmula (IC).

5 Será obvio para la persona con experiencia en la técnica que usando la metodología anteriormente mencionada y los materiales de partida adecuados, se pueden sintetizar otros compuestos de Fórmula (IC).

Ensayos

La actividad inhibitoria de FGFR cinasa de los compuestos de la presente descripción se puede ensayar usando los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos en los Ejemplos biológicos 1-4 y 8 a continuación. Una determinación de la actividad inhibitoria de cinasa mediante cualquiera de aquellos ensayos se considera actividad inhibitoria de cinasa dentro del alcance de la presente descripción, incluso si alguno o ninguno de los demás ensayos no resultan en una determinación de la actividad inhibitoria de cinasa. La capacidad del compuesto de la descripción de formar un enlace covalente irreversible se puede determinar con los ensayos descritos en los Ejemplos biológicos 5-7, 9 o 10, y la capacidad del compuesto de la descripción de formar un enlace covalente irreversible con Cys488 de FGFR1 (secuencia UniprotKB ID P11362), Cys491 (secuencia UniprotKB ID P21802) de FGFR2, Cys482 (secuencia UniprotKB ID P22607) de FGFR3 y Cys477 (secuencia UniprotKB ID P22455) o Cys552 de FGFR4, y el enlace olefínico en el compuesto de la descripción se puede determinar con los ensayos descritos en los Ejemplos biológicos 7, método B a continuación. Una determinación de la irreversibilidad del enlace covalente entre los FGFR y el enlace olefínico del compuesto de la descripción mediante cualquiera de los Ejemplos biológicos 5, 6, 7, 9 o 10 que siguen se considera dentro del alcance de la presente descripción incluso si uno o más de otros métodos no resultan en una determinación de irreversibilidad de unión del enlace covalente.

Administración y composición farmacéutica

En general, los compuestos de la presente descripción se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que cumplen funciones similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de esta descripción pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que se pueden administrar en una sola o en múltiples dosis. Un nivel de dosis adecuado puede oscilar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg/kg por día; entre aproximadamente 0, 5 y aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosis adecuado puede ser aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg por día o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se pueden proveer en la forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo. La cantidad real del compuesto de la presente descripción, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se ha de tratar, la edad y la salud relativa del paciente, la potencia del compuesto que se ha de utilizar, la ruta y la forma de administración y otros factores.

En general, los compuestos de la presente invención se administran como composiciones farmacéuticas mediante una cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (p. ej., transdérmica, intranasal o por supositorio), o parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa o subcutánea). El modo de administración preferido es el oral, usando un esquema de dosis diaria conveniente, que se puede ajustar según el grado de padecimiento. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

La elección de la formulación depende de diversos factores como el modo de administración del fármaco (p. ej., para administración oral, se prefieren formulaciones en la forma de comprimidos, pastillas o cápsulas, incluidos comprimidos, pastillas o cápsulas recubiertas entéricas o de liberación demorada) y la biodisponibilidad de la sustancia del fármaco. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que exhiben mala biodisponibilidad en función del principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar aumentando las áreas superficiales, es decir, reduciendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de EE. UU. núm. 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm en donde el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de EE. UU. núm. 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia del fármaco se pulveriza a nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe biodisponibilidad remarcadamente alta.

Las composiciones están comprendidas, en general, por un compuesto de la presente descripción en combinación con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables no son tóxicos, ayudan a la administración y no afectan adversamente el beneficio terapéutico del compuesto de esta descripción. Dicho

excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en caso de una composición en aerosol, gaseoso que esté en general disponible para el experto en la técnica.

5 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada deshidratada, y similares. Los excipientes semisólidos y líquidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, p. ej., aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferidos, particularmente para disoluciones inyectables, incluyen agua, disolución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

10 Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de la presente descripción en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20 ed., 2000).

15 El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro de todo el intervalo empleado por el experto en la técnica. Típicamente, la formulación contiene, en porcentaje en peso (% en peso), entre aproximadamente 0,01-99,99% en peso de un compuesto de esta descripción en base a la formulación total, en donde el equilibrio es uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Por ejemplo, el compuesto está presente en un nivel de aproximadamente 1-80% en peso.

20 Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente descripción u otros fármacos pueden tener utilidad. Dichos otros fármacos se pueden administrar por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada por lo tanto, en forma contemporánea o secuencial con un compuesto de la presente descripción. Cuando un compuesto de la presente descripción se usa en forma contemporánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en presentación unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. No obstante, la terapia de combinación puede además incluir terapias en las que el compuesto de la presente descripción y uno o más de otros fármacos se administran en esquemas superpuestos diferentes. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis inferiores a las que se usan en forma individual.

30 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros fármacos, además de un compuesto de la presente descripción.

35 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente descripción no solamente con otro fármaco sino también con otros dos o más fármacos activos. Asimismo, un compuesto de la presente descripción se puede usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejoría o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las cuales es útil un compuesto de la presente descripción. Dichos otros fármacos se pueden administrar, por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada por lo tanto, en forma contemporánea o secuencial con un compuesto de la presente descripción. Cuando un compuesto de esta descripción se usa en forma contemporánea con uno o más de otros fármacos, se puede usar una composición farmacéutica que contenga dichos fármacos además del compuesto de esta descripción. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la presente descripción. La relación en peso del compuesto de la presente descripción al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se empleará una dosis eficaz de cada uno.

45 Si el sujeto que lo necesita padece o conlleva riesgo de padecer cáncer, el sujeto se puede tratar con un compuesto de la presente descripción en cualquier combinación con uno o más de otros agentes antineoplásicos. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes antineoplásicos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, cualquiera de los siguientes: gossyphol, genasense, polifenol E, Clorofusin, ácido holo-transretinoico (ATRA), brioestatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido holo-transretinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec™), geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™, también denominados "paclitaxel", que es un fármaco antineoplásico conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™, como Taxotere™. Los compuestos que tienen el esqueleto taxano básico como rasgo estructural común también han demostrado la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en este documento.

Otros ejemplos de agentes antineoplásicos para uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de señalización de proteína cinasa activada por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352,

- PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin o LY294002; anticuerpos inhibidores de Syk/antibodies (p. ej., rituxan); inhibidor de MET como foretinib, carbozantinib, o crizotinib; inhibidor de VEGFR tal como sunitinib, sorafenib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, carbozantinib, axitinib; inhibidor de EGFR tal como afatinib, brivanib, carbozantinib, erlotinib, gefitinib, neratinib, lapatinib; inhibidor de PI3K tal como XL147, XL765, BKM120 (buparlisib), GDC-0941, BYL719, IPI145, BAY80-6946, BEX235 (dactolisib), CAL101 (idelalisib), GSK2636771, TG100-115; inhibidor de MTOR tal como rapamicina (sirolimus), temsirolimus, everolimus, XL388, XL765, AZD2013, PF04691502, PKI-587, BEZ235, GDC0349; inhibidor de MEK tal como AZD6244, trametinib, PD184352, pimasertinib, GDC-0973, AZD8330; e inhibidor de proteasomas tal como carfilzomib, MLN9708, delanzomib o bortezomib.
- 5 Otros antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarrubicina; hidrocloreuro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; ametantrona acetato; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreuro de bisantreno; bisnafide dimesilato; bizelesin; bleomicina sulfato; brequinar
- 10 sódico; bopirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreuro de carubicina; carzelesin; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribina; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; hidrocloreuro de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; dezaguanina mesilato; diaziquona; doxorubicina; hidrocloreuro de doxorubicina; droloxifeno; droloxifeno citrato; dromostanolona propionato; duazomicina; edatrexato; hidrocloreuro de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino;
- 15 enpromato; epipropidina; hidrocloreuro de epirubicina; erbulozol; hidrocloreuro de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; etopósido fosfato; etoprine; hidrocloreuro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fludarabina fosfato; fluorouracil; fluorocitabina; fosquidona; fostriecin sódico; gemcitabina; hidrocloreuro de gemcitabina; hidroxiurea; hidrocloreuro de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluida interleucina II recombinante, o Ril2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3;
- 20 interferón beta-1a; interferón gamma-1 b; iroplatin; hidrocloreuro de irinotecan; lanreótido acetato; letrozol; leuprólido acetato; hidrocloreuro de liarzol; lometrexol sódico; lomustina; hidrocloreuro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreuro de mecloretamina; megestrol acetato; melengestrol acetato; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcin; mitocromin; mitogilina; mitomalcin; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreuro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol;
- 25 nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobroman; pipsulfan; hidrocloreuro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreuro de procarbazona; puromicina; hidrocloreuro de puromicina; pirazofurin; riboprina; rogletimida; safingol; hidrocloreuro de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina;
- 30 hidrocloreuro de espirogermanio; epiromustina; espiroplatino; estreptonigrin; estreptozocin; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; hidrocloreuro de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; toremifeno citrato; trestolona acetato; triciribina fosfato; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelin; hidrocloreuro de tubulozol; uracil mostaza; uredepa; vaporeótido; verteporfin; vinblastina sulfato; vincristina sulfato; vindesina; vindesina sulfato; vinepidina sulfato; vinglicinato sulfato; vinleurosina sulfato; vinorelbina tartrato; vinrosidina sulfato; vinzolidina sulfato; vorozol; zeniplatino; zinostatina; hidrocloreuro de
- 35 zorrubicina.
- Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la descripción tal como 8-(3-(4-acriolilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona utilizado para determinar la actividad antitumoral en modelos de tumores HGS y RT4 (Ejemplo 4 a continuación: En el modelo HGS, el grupo con la dosis de vehículo alcanzó un tamaño del tumor de 645 con una administración en el
- 40 día 42 después de la inoculación mientras que en los animales tratados con 20/kg, el tamaño del tumor fue de 55 mm³, demostrando una actividad antitumoral significativa y regresión inducida del tumor), incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarrubicina; acifulveno; adicipenol; adozelesin; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogénica anti-dorsalización; carcinoma prostático antiandrogénico; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; afhidicolina glicinato; moduladores génicos de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; derivados de azatirosina; baccatin III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-
- 45 aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de Bfgf; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bopirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfoestina C; derivados de camptotecina; IL-2 del virus del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropin B; cetorelix; clorinas; cloroquinóxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina;
- 50 conagenin; crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina octofosfato; factor citotóxico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol;
- 55
- 60

dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirrubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; etopósido fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelaestina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulin; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del factor de crecimiento de tipo insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetrón; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetato; lanreótido; leinamicina; lenograstim; lentinan sulfato; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfainterferón de leucocitos; leuprólida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogos de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxorribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrisilina; inhibidores de metaloproteína de matriz; menogaril; menogarin; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario incompatible; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; pared celular de lípido monofosforílico A+67-ietilstilbe sk; mopidamol; inhibidor de genes de resistencia a fármacos múltiples; terapia basada en múltiples supresores de tumores 1; agente antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelin; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutral; nilutamida; moduladores de óxido nítrico nisamicina; antioxidante de nitrógeno; nitrullin; O6-bencilguanina; octreótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracin; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sódico; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor de activadores de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidores de proteína cinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxitileno piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptinea desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; R.sub.11 retinamida; rogletimide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígenos monocatenaria; sizofuran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedin; sonarmin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; esculamina; inhibidor de células madre; inhibidores de división de células madre; stipiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonine; glucosaminoglucanos sintéticos; talimustina; tamoxifeno metyoduro; taumustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilium; inhibidores de telomerasa; temoporfin; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasin; agonista de los receptores de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulantes de tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; inhibidores de traducción del factor de células madre totipotentes; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosteride; inhibidores de tirosina cinasa; tirofosftinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de los receptores de urocina; vaporeótido; variolin B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxin; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina stimalamer.

Incluso otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, p. ej., mostazas de nitrógeno (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, etc.), alquil sulfonatos (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, entre otros, análogo de ácido fólico (p. ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (p. ej., citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen, entre otros, vinca alcaloides (p. ej., vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (p. ej., L-asparaginasa) o modificadores de respuesta biológica (p. ej., interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen, entre otros, mostazas de nitrógeno (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil,

melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepa), alquil sulfonatos (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, entre otros, análogos de ácido fólico (p. ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (p. ej., fluorouracil, floxuridina, citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen, entre otros, adrenocorticosteroides (p. ej., prednisona), progestinas (p. ej., hidroxiprogesterona caproato, megestrol acetato, medroxiprogesterona acetato), estrógenos (p. ej., - 69 -ietilstilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (p. ej., tamoxifeno), andrógenos (p. ej., testosterona propionato, fluoximesterona), antiandrógenos (p. ej., flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprolida). Otros agentes que se pueden emplear en los métodos y composiciones descritos en este documento para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino), antracenediona (p. ej., mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxiourea), derivado de metil hidrazina (p. ej., procarbazona), supresor adrenocortical (p. ej., mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes antineoplásicos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y que se pueden usar en combinación con un compuesto inhibidor de Btk irreversible incluyen, entre otros, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), Mivobulina isetonato (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altoritrinas (como Altoritrina A y Altoritrina C), Espongistatinas (tal como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Hidrocloruro de Cemadotin (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocidos como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominado KOS-862, dEpoB, y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, AN-óxido de Epotilona, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocido como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocido como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatina PE (también conocido como NSC-654663), Soblidotin (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristina sulfato, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39,HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidin A1 (también conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueletoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), Narcosina (también conocido como NSC-5366), Nascapine, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), Vanadoceno acetilacetato, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (también conocido como NSC-698666), 3-1AABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobins (como Desmetileleutherobin, Desatleleutherobin, Isoeleutherobin A y Z-Eleutherobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Dioszostatina, (-)-Fenilhistina (también conocido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatina fosfato sódico, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

Ejemplos

Las siguientes preparaciones de compuestos de Fórmula (III) e intermedios (Referencias) se exponen para permitir a los expertos en la técnica entender más claramente y practicar la presente descripción. No deben considerarse limitativos del alcance de la descripción, sino como únicamente ilustrativos y representativos de la misma.

Referencia 1

Síntesis de 6-(2-clorofenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 5 A una disolución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (30 g, 129,3 mmol, 1,00 equiv) y Et₃N (51 ml) en THF (225 ml) se le añadió NH₃·H₂O (300 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron y concentraron al vacío para dar 26,8 g (97%) de 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo en la forma de un sólido blanco.

Etapa 2

- 10 A una suspensión de LiAlH₄ (10,53 g, 277,0 mmol, 2,2 equiv) en THF (500 ml) se le añadió 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo gota a gota (26,8 g, 126,0 mmol, 1,0 equiv) en THF (500 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 5 h. La reacción se inactivó con disolución al 15% de NaOH. La mezcla se agitó durante 1 h. El precipitado blanco se eliminó por filtración, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar 22 g (brutos) de (4-amino-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol en la forma de un sólido blanco.

Etapa 3

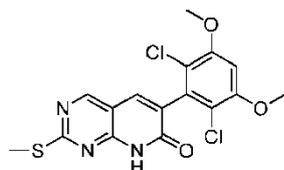
- 15 A una disolución de (4-amino-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (11 g, 63 mmol, 1,0 equiv) en CHCl₃ (900 ml) se le añadió MnO₂ (43,85 g, 504 mmol, 8,0 equiv). La suspensión se agitó durante la noche a TA. La mezcla resultante se filtró y se lavó con CHCl₃. El filtrado se concentró al vacío para dar 10 g (94%) de 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído en la forma de un sólido blanco.

Etapa 4

- 20 Una disolución de 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (20 g, 119 mmol, 1,0 equiv), K₂CO₃ (49,26 g, 357 mmol, 3,0 equiv) y 2-(2-clorofenil)acetato de metilo (32,84 g, 178,5 mmol, 1,5 equiv) en NMP (130 ml) se agitó a 110° C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/PE (1/3) para dar 19 g (53%) de 6-(2-clorofenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido amarillo.

25 Referencia 2

Síntesis de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Etapa 1

- 30 En un matraz de 500 ml de 3 cuellos con fondo redondo, que se purgó y mantuvo en una atmósfera inerte de nitrógeno, se dispuso una disolución de 1,3-dimetoxi-5-metilbenceno (5 g, 32,85 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (150 ml). A esto le siguió la adición de dicloruro de sulfuroilo (8,869 g, 65,71 mmol, 2,00 equiv) gota a gota agitando a 0°C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor del pH de la disolución se ajustó a 8 con carbonato sódico (sat. ac.). La disolución resultante se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La mezcla resultante se lavó con hexano para dar 5,36 g (74%) de 2,4-dicloro-1,5-dimetoxi-3-metilbenceno en la forma de un sólido blanco.

Etapa 2

- 40 En un matraz de fondo redondo de 1 l se dispuso una disolución de 2,4-dicloro-1,5-dimetoxi-3-metilbenceno (35 g, 158,31 mmol, 1,00 equiv) en tetraclorometano (600 ml). Se añadieron NBS (31 g, 174,18 mmol, 1,10 equiv) y AIBN (3,5 g, 21,31 mmol, 0,13 equiv) a la mezcla de reacción. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción luego se inactivó con adición de carbonato sódico (sat. ac.). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio (sat.). La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 38 g (80%) de 3-(bromometil)-2,4-dicloro-1,5-dimetoxibenceno en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 3

5 En un matraz de fondo redondo de 1 l se dispuso una disolución de 3-(bromometil)-2,4-dicloro-1,5-dimetoxibenceno (47 g, 156,68 mmol, 1,00 equiv) en DMSO (500 ml). Se añadió cianuro de sodio (8,445 g, 172,32 mmol, 1,10 equiv) a la mezcla de reacción. La disolución resultante se agitó durante la noche a 35°C. La reacción luego se inactivó con bicarbonato sódico (sat. ac.). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyente para dar 20 g (52%) de 2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)acetonitrilo en la forma de un sólido blanco.

Etapa 4

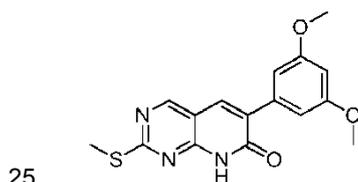
10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se dispuso una disolución de 4-amino-2-(metilsulfanil)-pirimidina-5-carbaldehído (2,0 g, 11,82 mmol, 1,00 equiv) en DMF (40 ml). Se añadieron 2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)acetonitrilo (4,08 g, 16,58 mmol, 1,40 equiv) y carbonato de potasio (4,90 g, 35,20 mmol, 3,00 equiv) y la disolución resultante se agitó durante 12 h a 100° C en un baño de aceite, y luego se inactivó con agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para dar 1,65 g (35%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-imina en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 5

20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se dispuso una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-imina (1,60 g, 4,03 mmol, 1,00 equiv) en ácido acético (40 ml). Se añadió NaNO₂ (1,50 g, 21,74 mmol, 5,00 equiv) a la mezcla de reacción. La disolución resultante se agitó durante 2 h a 70°C y luego se inactivó con agua. Los sólidos se recogieron por filtración para dar 1,25 g (78%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido amarillo.

Referencia 3

Síntesis de 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

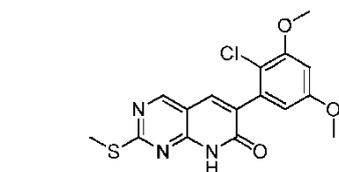
30 A una disolución de ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)acético (7,5 g, 38,2 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió SOCl₂ (1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se redisolvió en EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO₃, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo (8,1 g, 100%) en la forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

35 A una disolución de 2-(3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo (3,38 g, 20 mmol) y 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (6,3 g, 30 mmol) en NMP (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (5,5 g, 40 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió H₂O (50 ml) y la mezcla se filtró, la torta filtrada se lavó con EtOAc y se secó para dar 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (6,5 g, 99%) en la forma de un sólido amarillo ligero.

Referencia 4

Síntesis de 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

A una disolución de ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)acético (25 g, 127,6 mmol) en H₂O/MeCN (200/200 ml) se le añadieron Oxona (78,5 g, 127,6 mmol) y KCl (9,5 g, 127,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. La mezcla se filtró, se añadió EtOAc al filtrado, y la capa de H₂O se separó. La capa orgánica se concentró para dar un residuo, que se disolvió en NaOH, se lavó con EtOAc, luego la capa de H₂O se ajustó hasta pH= 5-6 con HCl concentrado (ac). El sólido se filtró y la torta filtrada se secó para dar ácido 2-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)acético (26,5 g, 90%) en la forma de un sólido amarillo ligero.

5 Etapa 2

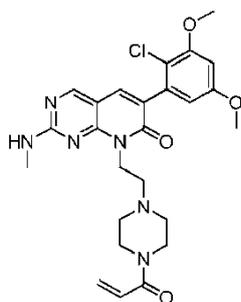
A una disolución de ácido 2-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)acético (26,5 g, 114,9 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió SOCl₂ (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se redisolvió en EtOAc, y la mezcla se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo (28,1 g, 100%) en la forma de un sólido blanco.

Etapa 3

A una disolución de 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (12,5 g, 74 mmol) y 2-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo (28 g, 114,5 mmol) en NMP (30 ml) se le añadió K₂CO₃ (20,5 g, 148 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. Se añadió H₂O, la mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con EtOAc. La torta filtrada se secó para dar 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (14,8 g, 55%) en la forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 1

Síntesis de 8-(2-(4-acriloilpiperazin-1-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



20

Etapa 1

A una disolución de 4-(2-hidroxi)etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 10 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadieron DIPEA (2,58 g, 20 mmol) y MsCl (1,72 g, 15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de inactivar con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó para dar 4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro (3,08 g, bruto).

25

Etapa 2

A una disolución de 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,5 g, 4,3 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,79 g, 13 mmol) y 4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1 h y luego se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proveer 4-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido blanco (2,5 g, bruto).

30

Etapa 3

A una disolución de 4-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 4,3 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió m-CPBA (1,50 g, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluir con DCM (60 ml). La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ sat. y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proveer 4-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido blanco (2,50 g, bruto).

35

40

Etapa 4

A una disolución de 4-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 4,3 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadieron DIPEA (1,66 g, 17,2 mmol) e hidrocloreuro de metilamina (0,58 g, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h y luego se

vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proveer 4-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo (2,40 g, bruto).

Etapa 5

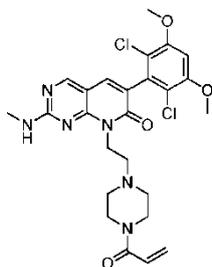
- 5 A una disolución de 4-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 4,3 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) e IPA (100 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(2-(piperazin-1-il)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido gris (1,2 g, 70%) después de la cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH/NH₄OH = 200 : 10 : 1).

Etapa 6

- 15 A una disolución de 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(2-(piperazin-1-il)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (230 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron TEA (156 mg, 1,5 mmol) y cloruro de acrilóilo (46 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de inactivar con agua. El residuo se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 8-(2-(4-acrilóilpiperazin-1-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido blanco (60 mg, 23 %) después de la cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 30 : 1). MS (ESI, ion. pos.) m/z: 513,1 (M+1).

20 Ejemplo 2

Síntesis de 8-(2-(4-acrilóilpiperazin-1-il)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 25 A una disolución de 4-(2-hidroxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 17,37 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (14 g, 53,38 mmol, 3,07 equiv) y 4H-imidazol (3,5 g, 51,41 mmol, 2,96 equiv) en éter/ACN(300/100 ml) se le añadió I₂ (13 g) en porciones a 0 °C durante 10 min. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo/éter de pet) para dar 2 g (34%) de 4-(2-yodo)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

- 35 A una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (800 mg, 2,01 mmol, 1,00 equiv) en acetona (100 ml) se le añadieron 4-(2-yodo)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,06 mmol, 1,02 equiv) y K₂CO₃ (800 mg, 5,75 mmol, 2,86 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo/éter pet. (1:4)) para dar 0,5 g (41%) de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo ligero.

Etapa 3

- 40 Una disolución de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,82 mmol, 1,00 equiv) y mCPBA (300 mg, 1,74 mmol, 2,00 equiv) en cloroformo (100 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar 0,5 g (95%) de 1-óxido de 4-(terc-butoxicarbonil)-1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina.

45 Etapa 4

5 A una disolución de 1-óxido de 4-(terc-butoxicarbonil)-1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina (500 mg, 0,78 mmol, 1,00 equiv) en terc-butanol (100 ml) se le añadió MeNH₂ (2M en THF) (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción resultante se concentró para proporcionar 0,4 g (84%) de 1-óxido de 4-(terc-butoxicarbonil)-1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina en la forma de un sólido amarillo ligero.

Etapa 5

10 A una disolución de 1-óxido de 4-(terc-butoxicarbonil)-1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina (400 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv) en DMF (80 ml) se le añadió PPh₃ (800 mg, 3,05 mmol, 5,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80°C y luego se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar 0,3 g (77%) de 4-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo ligero.

15 Etapa 6

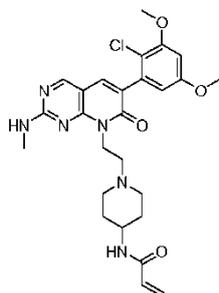
20 A una disolución de 4-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv) en DCM (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El pH se ajustó hasta 8 con NaHCO₃ ac. La disolución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 80 mg (96%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(2-(piperazin-1-il)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido pardo ligero.

Etapa 7

25 A una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(2-(piperazin-1-il)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv) en DMF (10 ml) se le añadieron ácido prop-2-enoico (11 mg, 0,15 mmol, 1,51 equiv), HATU (58 mg, 0,15 mmol, 1,51 equiv) y TEA (31 mg, 0,31 mmol, 3,02 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep ((Prep-HPLC-010): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm.; fase móvil, agua con 0,05%TFA y MeCN (15,0% MeCN hasta 29,0% en 10 min);) para dar 17 mg (31%) de 8-(2-(4-acriloilpiperazin-1-il)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido amarillo ligero. MS (ESI, ion pos) m/z: 547,1 (M+1).

Ejemplo 3 (Referencia)

35 Síntesis de N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida



Etapa 1

40 A una disolución de piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (2,5 g, 12,5 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadieron K₂CO₃ (6,9 g, 50 mmol) y 2-bromoetanol (3,1 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar (1-(2-hidroxiethyl)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo ligero (1,9 g, 61%) después de la cromatografía ultrarrápida (éter pet./acetato de etilo = 5: 1).

Etapa 2

45 A una disolución de (1-(2-hidroxiethyl)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,8 g, 7,5 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron DIPEA (1,9 g, 15 mmol) y MsCl (1,2 g, 10 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h antes de inactivar con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar metanosulfonato de 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)etilo en la forma de un sólido amarillo (2,40 g, bruto).

5 Etapa 3

A una disolución de 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,8 g, 5,0 mmol) y metanosulfonato de 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)etilo (1,8 g, 7,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (2,1 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h y luego se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar (1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en la forma de un sólido blanco (2,3 g, 80%) después de la cromatografía ultrarrápida (DCM / MeOH = 30: 1).

Etapa 4

A una disolución de (1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (2,3 g, 4,0 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió m-CPBA (1,3 g, 5,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y luego se lavó con NaHSO₃ ac. (50 ml) y NaHCO₃ ac. (50 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar (1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo ligero (1,8 g, 75%).

20 Etapa 5

A una disolución de (1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1,8 g, 3,0 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió hidrócloruro de metilamina (612 mg, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 30 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar (1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo (856 mg, 50 %).

Etapa 6

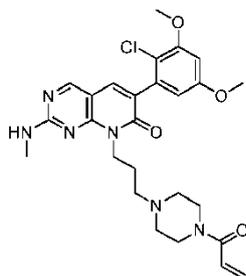
A una disolución de (1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (850 mg, 1,5 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl conc. (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de diluir con DCM y lavar con NaHCO₃ ac. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 8-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un aceite amarillo pálido (210 mg, 30 %) después de la cromatografía ultrarrápida (DCM / MeOH = 10 : 1).

35 Etapa 7

A una disolución de 8-(2-(4-aminopiperidin-1-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) a - 40 °C se le añadieron TEA (64 mg, 0,63 mmol) y cloruro de acrilóilo (29 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar N-(1-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-4-il)acrilamida en la forma de un sólido blanco (20 mg, 18%) después de la TLC prep (DCM / MeOH = 20 : 1). MS (ESI, ion. pos.) m/z: 527,2 (M+1).

Ejemplo 4

45 Síntesis de 8-(3-(4-acrilóilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

Una mezcla de 3-(piperazin-1-il)propan-1-ol (1,44 g, 10 mmol), Boc₂O (3,3 g, 15 mmol) y DIPEA (1,80 g, 15 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción y luego se diluyó con DCM (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 20: 1) para dar 4-(3-hidroxiopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro (2,4 g, 97%).

Etapa 2

Una mezcla de 4-(3-hidroxiopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 6,2 mmol), Ph₃P (2,46 g, 9,4 mmol), I₂ (2,40 g, 9,4 mmol) e imidazol (1,28 g, 18,6 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se diluyó con DCM (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 5: 1) para dar 4-(3-yodopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 50%) en la forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

Una mezcla de 4-(3-yodopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,93 g, 2,64 mmol), 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,80 g, 2,2 mmol), K₂CO₃ (0,61 g, 4,4 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,30 g, bruto) en la forma de un aceite amarillo.

Etapa 4

Una mezcla de 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,30 g, 2,2 mmol) y m-CPBA (0,62 g, 6,6 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de diluir con DCM (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proveer 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,33 g, bruto) en la forma de un aceite amarillo.

Etapa 5

Una mezcla de 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,33 g, 2,2 mmol), MeNH₂HCl (300 mg, 5,4 mmol) y DIPEA (851 mg, 6,6 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó a 85 °C durante 1 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, bruto) en la forma de un aceite amarillo.

Etapa 6

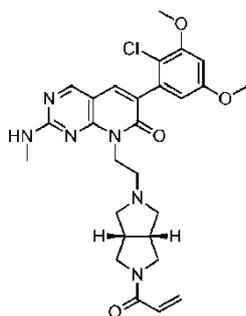
Una mezcla de 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, 2,3 mmol) en HCl conc. (5 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y luego se ajustó el pH a 8 con NaOH 1N. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y ⁱPrOH. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 5: 1) para dar 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(3-(piperazin-1-il)propil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,40 g, 38%) en la forma de un sólido blanco.

Etapa 7

A una disolución de 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(3-(piperazin-1-il)propil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (140 mg, 0,3 mmol) y TEA (66 mg, 0,6 mol) a -78 °C. en DCM (50 ml) se le añadió cloruro de acrilóilo (54,3 mg, 0,6 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min antes de diluir con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por TLC prep (DCM: MeOH = 30: 1) para dar 8-(3-(4-acrilóilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-on (75 mg, 68%) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 527,0 (M+1).

Ejemplo 5 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((3aR,6aS)-5-acrilóilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

5 A una disolución de 1H-pirrol-2,5-diona (12,6 g, 130 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C se le añadieron TFA (1,1 ml) y una disolución de N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)-metanamina (33,9 g, 143 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 35 h. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se agitó en acetato de etilo / heptano (10%, 150 ml) durante la noche. El sólido se recogió y se añadió MeOH/ NH₂OH (ac. 50%) (2,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se filtró para eliminar algunos materiales insolubles. El filtrado se concentró para proveer (3aR,6aS)-5-benciltetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona en la forma de un sólido amarillo ligero (13 g, 39%).

Etapa 2

15 A una suspensión de LiAlH₄ (4,3 g, 113 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una disolución de (3aR,6aS)-5-benciltetrahidropirrollo[3,4-c]pirrole-1,3(2H,3aH)-diona (13 g, 56,5 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y luego se sometió a reflujo durante 3 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH ac. (15%) (5,2 ml), se filtró y el filtrado se evaporó para dar (3aR,6aS)-2-benciloctahidropirrollo[3,4-c]pirrol en la forma de un aceite amarillo (10 g, 88%).

Etapa 3

20 A una disolución de (3aR,6aS)-2-benciloctahidropirrollo[3,4-c]pirrol (10 g, 49,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron DIPEA (12,8 g, 99 mmol) y BOC₂O (10,8 g, 49,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h antes de diluir con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar (5-bencilhexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo en la forma de un aceite amarillo (12 g, 80%).

Etapa 4

30 A una disolución de 5-bencilhexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo (5 g, 16,5 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió Pd(OH)₂/C (10%) (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche bajo atmósfera de H₂ a 60 psi y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó para dar hexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo en la forma de un aceite incoloro (2,3 g, 66%).

Etapa 5

35 A una disolución de hexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo (2,3 g, 10,8 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron K₂CO₃ (3 g, 21,6 mmol) y 2-bromoetanol (2,0 g, 16,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para proporcionar (3aR,6aS)-5-(2-hidroxi)etilhexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo (1,7 g, 61%).

Etapa 6

40 A una disolución de 5-(2-hidroxi)etilhexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo (1,0 g, 3,9 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadieron DIPEA (1,51 g, 11,7 mmol) y MsCl (1,56 g, 4,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de inactivar con NaHCO₃ sat. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)hexahidropirrollo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo en la forma de un sólido amarillo (1,2 g, 92%).

Etapa 7

5 A una disolución de 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,09 g, 3 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1,3 g, 9 mmol) y 5-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo (1,2 g, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, se filtró, y la torta filtrada se lavó con agua y se secó para proporcionar 5-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo en la forma de un sólido blanco (1,3 g, 67%).

Etapa 8

10 A una disolución de 5-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo (1,3 g, 2,2 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió m-CPBA (1,5 g, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivar con Na_2SO_3 sat. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 5-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo en la forma de un sólido amarillo (1,3 g, bruto).

Etapa 9

20 A una disolución de 5-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo (1,3 g, 2,0 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadieron DIPEA (0,77 g, 6,0 mmol) e hidrocloreuro de metilamina (0,67 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 30 min antes de enfriar hasta temperatura ambiente. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 5-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo en la forma de un aceite amarillo ligero (0,85 g, bruto).

Etapa 10

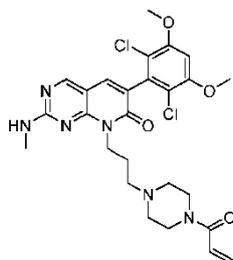
25 A una disolución de 5-(2-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3aR,6aS)-terc-butilo (0,9 g, 1,5 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl conc. (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de evaporarse. El residuo se ajustó hasta pH = 7 con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un aceite amarillo (0,38 g, bruto).

Etapa 11

35 A una disolución de 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (350 mg, 0,72 mmol) en DCM (5 ml) a -40 °C se le añadió cloruro de acrilóilo (65 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 30 min antes de calentar hasta 0 °C. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep para dar 8-(2-((3aR,6aS)-5-acrilóilo)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido blanco (5 mg, < 5%). MS (ESI, ion. pos.) m/z: 538,7 (M+1).

Ejemplo 6

Síntesis de 8-(3-(4-acrilóilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

45 A una disolución de 3-(piperazin-1-il)propan-1-ol (1 g, 6,93 mmol, 1,00 equiv) en THF (50 ml) y TEA (2 g) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,26 g, 10,36 mmol, 1,49 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a

temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (15:1)) para dar 1,48 g (87%) de 4-(3-hidroxiopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un líquido amarillo ligero.

Etapa 2

5 A una disolución de 4-(3-hidroxiopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,48 g, 6,06 mmol, 1,00 equiv) en DCM (60 ml), imidazol (620 mg) y TPP (2,38 g, 9,07 mmol, 1,50 equiv) se le añadió I₂ (2,31 g, 9,10 mmol, 1,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (50:1)) para dar 1,65 g (77%) de 4-(3-yodopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

Etapa 3

10 A una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (600 mg, 1,51 mmol, 1,00 equiv) en acetona (50 ml) y K₂CO₃ (630 mg) se le añadió 4-(3-yodopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (640 mg, 1,81 mmol, 1,20 equiv). La disolución resultante se calentó hasta reflujo durante 3 h y después los sólidos se separaron por filtración. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (2:1)) para dar 720 mg (77%) de 4-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 4

20 A una disolución de 4-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metil-sulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (720 mg, 1,15 mmol, 1,00 equiv) en CHCl₃ (50 ml) se le añadió mCPBA (600 mg). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó con Na₂CO₃ sat. La disolución resultante se extrajo con DCM/MeOH(10:1) y la capa orgánica se concentró. Esto proporcionó 750 mg (97%) de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 5

25 A una disolución de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato (750 mg, 1,12 mmol, 1,00 equiv) en terc-BuOH (50 ml), se le añadió MeNH₂/THF(2N) (1 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 60°C y luego se concentró. Esto proporcionó 680 mg (98%) de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 6

30 A una disolución de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato (680 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv) en MeOH (100 ml) se le añadieron Zn (1 g) y NH₄Cl sat. (4 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego los sólidos se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (35:1)) para dar 650 mg (98%) de 4-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 7

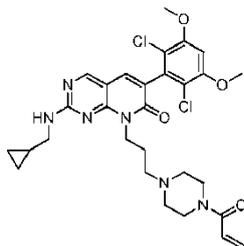
40 A una disolución de 4-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 1,07 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (12 ml), se le añadió HCl conc. (3 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró. Esto proporcionó 550 mg (95%) de hidrocloreuro de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(3-(piperazin-1-il)propil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido blanquecino.

Etapa 8

45 A una disolución de hidrocloreuro de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-[3-(piperazin-1-il)propil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (250 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (120 mg, 1,19 mmol, 2,41 equiv) y cloruro de prop-2-enoilo (54 mg, 0,60 mmol, 1,21 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se inactivó con H₂O (30 ml). La disolución resultante se extrajo con DCM/MeOH(10:1) y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC prep (Columna, SunFire Prep C18 OBD, 150 mm 5 um 10 nm; fase móvil, agua con 10 mmol NH₄HCO₃ y MeCN (30,0% MeCN hasta 80,0% en 10 min); Detector, nm). Esto proporcionó 112,1 mg (41%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-[3-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]propil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,1 (M+1).

Ejemplo 7

Síntesis de 8-(3-(4-acriolilpiperazin-1-il)propil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 5 A una disolución de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato (350 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv) en tBuOH (20 ml) y TEA (0,3 ml) se le añadió ciclopropilmetanamina (70 mg, 0,98 mmol, 1,89 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 60°C y luego se diluyó con H₂O. La disolución resultante se extrajo con DCM/MeOH(10:1) y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. Esto proporcionó 310 mg (90%) de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-(3-[2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 2

- 15 A una disolución de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-(3-[2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato (310 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv) en MeOH (60 ml) se le añadieron NH₄Cl sat. (2 ml) y Zn (2 g). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego los sólidos se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (100:8) para dar 270 mg (89%) de 4-(3-[2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 3

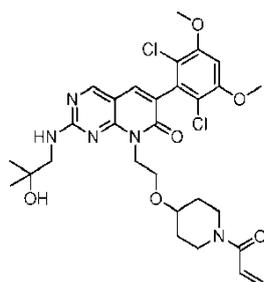
- 20 A una disolución de 4-(3-[2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (6 ml) se le añadió HCl conc. (2 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró. Esto proporcionó 220 mg (90%) de hidrocloreto de 2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-[3-(piperazin-1-il)propil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido amarillo ligero.

25 Etapa 4

- 30 A una disolución de hidrocloreto de 2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-[3-(piperazin-1-il)propil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (220 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv) en DCM (40 ml) se le añadieron TEA (0,4 ml) y cloruro de prop-2-enoilo (0,2 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se inactivó con H₂O (50 ml). La disolución resultante se extrajo con DCM/MeOH(10:1) (2 x 80 ml) y las capas orgánicas se combinaron. El producto bruto se purificó por HPLC prep (Columna, XBridge Prep Shield RP18 OBD, 19*150 mm 5 um 13 nm; fase móvil, agua con 10 mmol NH₄HCO₃ y MeCN (20,0% MeCN hasta 60,0% en 10 min); Detector, 254 nm). Esto proporcionó 45,1 mg (19%) de 2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-[3-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]propil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 601,0 (M+1).

35 Ejemplo 8 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((1-acriolilpiperidin-4-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

5 A una mezcla de NaH (1 g, 25,00 mmol, 1,00 equiv) en THF (100 ml) se le añadió 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 24,84 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C y luego se añadió 2-bromoacetato de metilo (3,8 g, 24,84 mmol, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó con H₂O. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaCl (sat.). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (10:1)) para dar 3 g (44%) de 4-(2-metoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro.

10 Etapa 2

15 A una disolución de LAH (500 mg, 13,18 mmol, 1,20 equiv) en THF (100 ml) a 0°C se le añadió 4-(2-metoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 10,98 mmol, 1,00 equiv) en THF (50 ml) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se inactivó con 15% NaOH (2 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaCl sat. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 2 g (74%) de 4-(2-hidroxietoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

20 A una disolución de 4-(2-hidroxietoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 8,15 mmol, 1,00 equiv) en DCM (100 ml) se le añadieron I₂ (3,1 g, 1,50 equiv), imidazol (0,8 g, 1,50 equiv) y PPh₃ (3,2 g, 12,20 mmol, 1,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter pet. (4:1)) para dar 2 g (69%) de 4-(2-yodoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo ligero.

Etapa 4

25 A una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,2 g, 3,01 mmol, 1,00 equiv) en ACN (150 ml) se le añadieron 4-(2-yodoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,66 mmol, 1,20 equiv) y K₂CO₃ (1,2 g, 8,68 mmol, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a 70°C y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía aplicada a (DCM/EtOAc (40:1)) para dar 1,5 g (80%) de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

30 Etapa 5

35 A una disolución de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 2,40 mmol, 1,00 equiv) en DCM (100 ml) se le añadió mCPBA (1,0 g, 2,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se inactivó con H₂O. La disolución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaHCO₃ sat. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 1,6 g (100%) de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 6

40 A una disolución de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv) en t-BuOH (50 ml) se le añadieron TEA (121 mg, 1,20 mmol, 1,97 equiv) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (80 mg, 0,90 mmol, 1,48 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 50° C y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter pet (2:1)) para dar 250 mg (62%) de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

45 Etapa 7

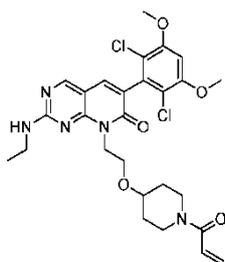
5 A una disolución de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró. Se ajustó el pH hasta 8 con NaHCO₃ sat. La disolución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para dar 180 mg (85%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-8-[2-(piperidin-4-iloxi)etil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido pardo ligero.

Etapa 8

10 A una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-8-[2-(piperidin-4-iloxi)etil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (180 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) en DCM/MeOH (10/10 ml) se le añadieron TEA (64 mg, 0,63 mmol, 1,99 equiv) y cloruro de prop-2-enoilo (29 mg, 0,32 mmol, 1,01 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep (Columna, XBridge Prep Shield RP18 OBD, 150 mm 5 um 13 nm; fase móvil, agua con 10 mmol NH₄HCO₃ y MeCN (20,0% MeCN hasta 65,0% en 8 min); Detector, nm). Esto proporcionó 87,5 mg (44%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-8-(2-[[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi]etil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 620,4 (M+1).

Ejemplo 9 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



20

Etapa 1

25 A una disolución de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv) en t-BuOH (50 ml) y TEA (121 mg, 1,20 mmol, 1,97 equiv) se le añadió hidrocloreto de etanamina (80 mg, 0,98 mmol, 1,61 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 50° C y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter pet (2:1)). Esto proporcionó 200 mg (53%) de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 2

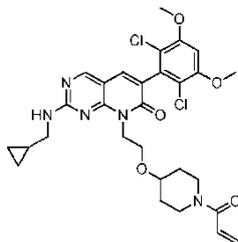
30 A una disolución de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (2 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró. Se ajustó el pH hasta 8 con NaHCO₃ sat. y la disolución resultante se extrajo con DCM, y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 150 mg (89%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-8-[2-(piperidin-4-iloxi)etil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido pardo ligero.

35 Etapa 3

40 A una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-8-[2-(piperidin-4-iloxi)etil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (150mg mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv) en DCM/MeOH (10/10 ml) y TEA (53 mg, 0,52 mmol, 2,00 equiv) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (24 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep (Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 150 mm 5 um 13 nm; fase móvil, H₂O con 0,1%FA y MeCN (25,0% MeCN hasta 60,0% en 8 min). Esto proporcionó 79 mg (48%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-8-(2-[[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi]etil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 576,3 (M+1).

Ejemplo 10 (Referencia)

45 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)oxi)etil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



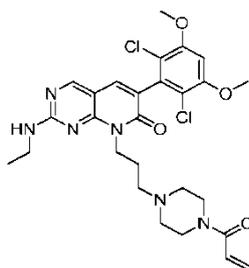
Etapa 1

5 A una disolución de 4-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv) en t-BuOH (50 ml) y TEA (123 mg, 1,22 mmol, 2,00 equiv) se le añadió ciclopropilmetanamina (65 mg, 0,91 mmol, 1,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 50° C y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter pet. (1:2)). Esto proporcionó 150 mg (38%) de 4-(2-[2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7H,8H -

10 al compuesto del título como se describe en el Ejemplo 9. Etapas 2 y 3 anteriores MS (ESI, ion. pos.) m/z: 602,3 (M+1).

Ejemplo 11

Síntesis de 8-(3-(4-acriolilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



15

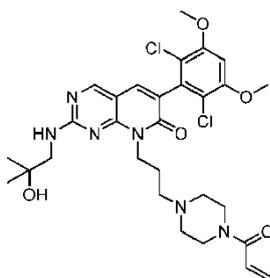
Etapa 1

20 A una disolución de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato (350 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv) en t-BuOH (50 ml) y TEA (0,4 ml) se le añadió EtNH₂HCl (200 mg). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 60°C y luego se diluyó con H₂O. La disolución resultante se extrajo con DCM/MeOH(10:1) y las capas orgánicas se combinaron y concentraron para dar 320 mg (96%) de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato en la forma de un sólido amarillo que se convirtió a 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-8-[3-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]propil]-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (280 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 6. Etapas 6 a 8 anteriores. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 575,1 (M+1).

25

Ejemplo 12

Síntesis de 8-(3-(4-acriolilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



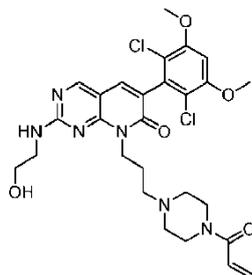
30 Etapa 1

5 A una disolución de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato (350 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv) en t-BuOH (25 ml) y TEA (0,3 ml) se le añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (90 mg, 1,01 mmol, 1,94 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 60°C y luego con H₂O (60 ml). La disolución resultante se extrajo con DCM/MeOH(10:1) (2 x 100 ml) y las capa orgánicas se combinaron y concentraron. Esto proporcionó 320 mg (90%) de 4-[(terc-butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato en la forma de un sólido amarillo. Se convirtió 4-[(terc-Butoxi)carbonil]-1-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazin-1-ium-1-olato al compuesto del título con el siguiente procedimiento descrito en el Ejemplo 6. Etapas 6 a 8 anteriores.

10 MS (ESI, ion. pos.) m/z: 619,1 (M+1).

Ejemplo 13

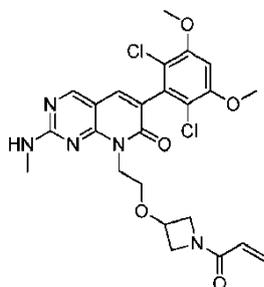
Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6 excepto que se usó 2-aminoetanol en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 591,1 (M+1).

Ejemplo 14 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidina-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



20 Etapa 1

A una disolución de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 11,55 mmol, 1,00 equiv) y NaH (460 mg, 11,50 mmol, 1,00 equiv) en THF (20 ml) se le añadió una disolución de 2-bromoacetato de metilo (1,52 g, 9,94 mmol, 1,00 equiv) en THF (10 ml) gota a gota agitando durante 2 min. La disolución resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente y luego se añadió H₂O. La disolución resultante se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaCl sat. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 1 g (35%) de 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite bruto amarillo.

25

Etapa 2

30 A una disolución de 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 8,97 mmol, 1,00 equiv) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió LAH (400 mg, 10,54 mmol, 1,20 equiv), en 3 porciones durante 30 min. La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se inactivó con la adición de H₂O, 15% NaOH (0,4 ml) y H₂O. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró para dar 1,5 g (77%) de 3-(2-hidroxi)etoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite bruto amarillo ligero.

Etapa 3

35 A una disolución de 3-(2-hidroxi)etoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 6,44 mmol, 1,00 equiv), I₂ (2,45 g, 1,50 equiv) e imidazol (0,71 g, 1,60 equiv) en DCM (20 ml) se le añadió PPh₃ (2,54 g, 9,68 mmol, 1,50 equiv). La

disolución resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente y luego se filtraron los sólidos. La disolución resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter pet. (1:5)) para dar 1,1 g (52%) de 3-(2-yodoetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

Etapa 4

- 5 Una mezcla de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1 g, 2,51 mmol, 1,00 equiv), 3-(2-yodoetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (980 mg, 3,00 mmol, 1,20 equiv) y K_2CO_3 (1 g, 7,24 mmol, 3,00 equiv) en acetona (40 ml) se agitó durante la noche a 70°C. Los sólidos luego se separaron por filtración, y la disolución resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (20:1)) para dar 1,4 g (93%) de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 5

- 15 A una disolución de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 2,01 mmol, 1,00 equiv) en DCM (40 ml) se le añadió m-CPBA (1 g, 5,79 mmol, 2,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se lavó con $NaHCO_3$ sat. y NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 1,2 g (95%) de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido bruto amarillo.

Etapa 6

- 20 Una disolución de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 1,91 mmol, 1,00 equiv) y CH_3NH_2 (2M) (1 ml) en t-BuOH (10 ml) se agitó durante 40 min a 60°C. La mezcla resultante luego se concentró al vacío para dar 1 g (90%) de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido bruto pardo.

Etapa 7

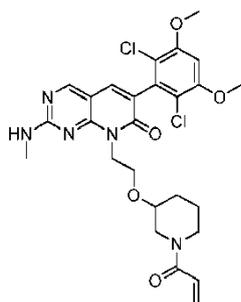
- 25 Una disolución de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,72 mmol, 1,00 equiv) y TFA (8 ml, 1,00 equiv) en DCM (40 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción luego se inactivó con $NaHCO_3$ sat. y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó luego con NaCl sat., se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (20:1-1:5)) para dar 0,6 g (73%) de 8-[2-(azetidín-3-iloxi)etil]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 8

- 35 A una disolución de 8-[2-(azetidín-3-iloxi)etil]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (200 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv) en DCM (4 ml) MeOH (4 ml) y TEA (130 mg, 1,28 mmol, 3,00 equiv) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (40 mg, 0,44 mmol, 1,06 equiv). La disolución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep (Columna, Sunfire Prep C18 OBD, 19* 150 mm 5 μ m 10 nm; fase móvil, H_2O con 10 mmol NH_4HCO_3 y MeCN (20,0% MeCN hasta 60,0% en 10 min); Detector, nm). Esto proporcionó 80,8 mg (36%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-8-(2-[[1-(prop-2-enilo)azetidín-3-il]oxi]etil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 534,2 (M+1).

Ejemplo 15 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



45 Etapa 1

5 A una disolución de 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 24,84 mmol, 1,00 equiv) y NaH (1,00 g, 24,84 mmol, 1,00 equiv) en THF (100 ml) a 0°C se le añadió 2-bromoacetato de etilo (3,78 g, 24,71 mmol, 1,00 equiv) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó con H₂O. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y luego se lavaron con NaCl sat. (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 5,6 g (82%) de 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

Etapa 2

10 A una disolución de 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,6 g, 20,49 mmol, 1,00 equiv) en THF (50 ml) a 0°C se le añadió LAH (940 mg, 24,77 mmol, 1,20 equiv), y la disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego con H₂O, 15% NaOH y H₂O. Los sólidos se filtraron y la disolución resultante se concentró para dar 1,5 g (30%) de 3-(2-hidroxietoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo que se convirtió a 3-(2-yodoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como se describió en el Ejemplo 8, Etapa 3 anterior.

Etapa 3

15 Una mezcla de 3-(2-yodoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,07 g, 3,01 mmol, 1,20 equiv), 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1 g, 2,51 mmol, 1,00 equiv) y K₂CO₃ (2,08 g, 15,05 mmol, 6,00 equiv), en acetona (50 ml) se agitó durante 2 días a 60°C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (10:1)) para dar 800 mg (51%) de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 4

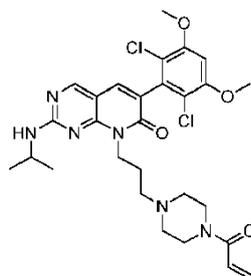
25 Una disolución de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,28 mmol, 1,00 equiv) y mCPBA (551 mg, 3,20 mmol, 2,50 equiv) en DCM (50 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La disolución de reacción luego se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl sat, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 900 mg (bruto) de 3-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 5

30 Una disolución de 3-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etoxi)piperidina-1-carboxilato (900 mg, 1,37 mmol, 1,00 equiv) y MeNH₂ (2M en THF) (1,0 ml, 1,50 equiv) en t-BuOH (50 ml) se agitó durante 2 h a 60°C. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (1:1)) para dar 800 mg (96%) de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo que se convirtió al compuesto del título como se describió en el Ejemplo 8, Etapas 7 y 8 anteriores. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 562,0 (M+1).

Ejemplo 16

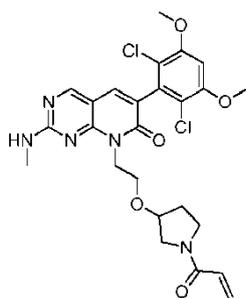
Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(isopropilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



40 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 6 excepto que se usó propan-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,1 (M+1).

Ejemplo 17 (Referencia)

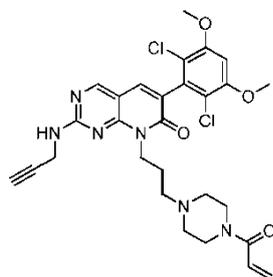
45 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8 excepto que se usó 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 y metilamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 548,4 (M+1).

Ejemplo 18

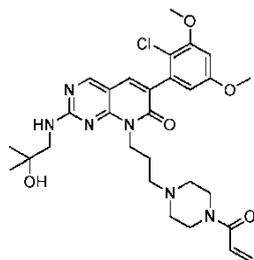
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 6 excepto que se usó prop-2-in-1-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 585,1 (M+1).

10 Ejemplo 19

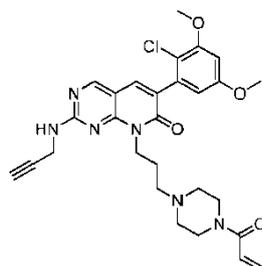
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 4 excepto que se usó 1-amino-2-metilpropan-2-ol en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 585,3 (M+1).

Ejemplo 20

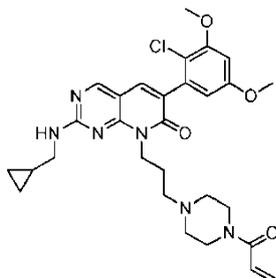
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 4 excepto que se usó prop-2-in-1-amina en la etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 551,1 (M+1).

Ejemplo 21

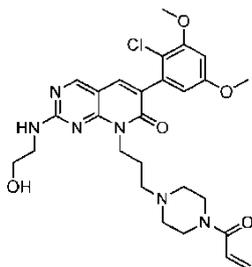
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 4 excepto que se usó ciclopropilmetanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 567,4 (M+1).

Ejemplo 22

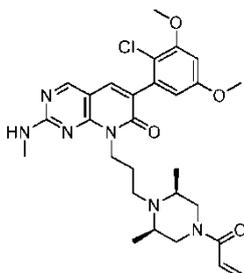
- 10 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 4, excepto que se usó 2-aminoetanol en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 557,2 (M+1).

- 15 Ejemplo 23

Síntesis de 8-(3-((2R,6S)-4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 20 Una mezcla de (3S,5R)-terc-butil-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,14g, 10,0 mmol), 3-bromopropan-1-ol (2,76 g, 20 mmol) y K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol) en DMF (5,0 ml) se calentó a 90°C durante 2 h en un microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM:MeOH=30:1) para dar 4-(3-hidroxipropil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo en la forma de un líquido amarillo (2,14 g, 50%).

- 25 Etapa 2

A una disolución de 4-(3-hidroxipropil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (680 mg, 5,0 mmol) y TEA (505 mg, 5,0 mmol) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota MsCl (428 mg, 3,75

mmol). La mezcla de reacción se lavó luego con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM:MeOH = 50:1) para dar 3,5-dimetil-4-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)piperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo en la forma de un líquido amarillo (700 mg, 80%).

5 Etapa 3

Una mezcla de 3,5-dimetil-4-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)-piperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (350 mg, 1,0 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1,8 mmol) y 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (330 mg, 0,9 mmol) en DMF (20 ml) se calentó hasta 85°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). Apareció un sólido blanco y este se recogió por filtración. La torta filtrada se lavó con agua y se secó. El sólido blanco fue 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo bruto y se usó directamente (400 mg, 72%) en la etapa siguiente.

Etapa 4

A una disolución de 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (200 mg, 0,32 mmol) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió *m*-CPBA (75 %) (112 mg, 0,486 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de inactivar con Na_2SO_3 sat. (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo en la forma de un sólido blanco (203 mg, 100 %).

Etapa 5

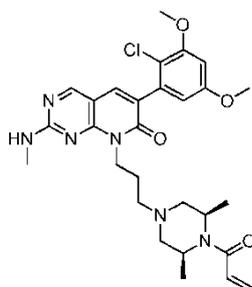
Una disolución de 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (203 mg, 0,32 mmol), hidrocloreto de metanamina (68 mg, 1,28 mmol) y TEA (130 mg, 1,28 mmol) en DMSO (15 ml) se calentó a 85 °C durante 1 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua, se filtró y la torta filtrada se lavó con agua y se secó para dar 4-(3-(6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metil-amino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)propil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (180 mg ,bruto) que se convirtió a 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como se describió en el Ejemplo 8, Etapa 7 anterior.

30 Etapa 6

A una disolución de 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (60 mg, 0,12 mmol) en $NaHCO_3$ sat. (1,0 ml) y THF (10 ml) se le añadió cloruro de acrilóilo (11 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de extraer con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (DCM:MeOH=30:1) para dar 8-(3-((2R,6S)-4-acrilóilo-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (20 mg, 30%) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 555,2 (M+1).

Ejemplo 24

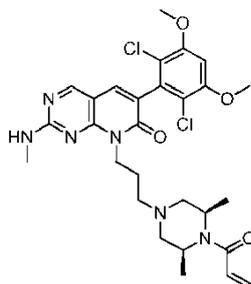
Síntesis de 8-(3-((3S,5R)-4-acrilóilo-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 anterior, pero reemplazando 3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3S,5R)-terc-butilo con 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 555,3 (M+1).

45 Ejemplo 25

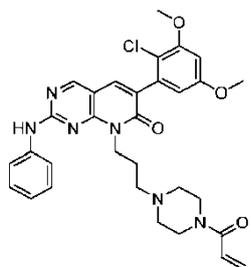
Síntesis de 8-(3-((3S,5R)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 24 anterior, pero reemplazando 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona con 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,0 (M+1).

Ejemplo 26

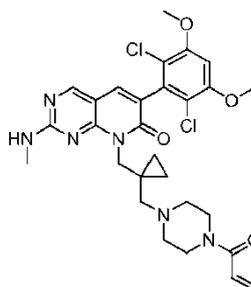
Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 4, excepto que se usó anilina en la Etapa 5, MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,2 (M+1).

Ejemplo 27

- 15 Síntesis de 8-((1-((4-acriloilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 20 En una disolución de [1-(hidroximetil)ciclopropil]metanol (9,5 g, 93,02 mmol,) y CCl₄ (15,57 g, 102,43 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió [bis(dimetilamino)fosfanil]-dimetilamina (16,70 g, 102,33 mmol). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se inactivó por adición de agua. La disolución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con NaCl sat. y se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter de pet. (1:1) para dar 5,2 g (46%) de [1-(clorometil)ciclopropil]metanol en la forma de un aceite amarillo.

Etapa 2

- 25 Una mezcla de [1-(clorometil)ciclopropil]metanol (5,2 g, 43,13 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (8,87 g, 47,62 mmol), K₂CO₃ (17,94 g, 129,80 mmol) y KI (360 mg, 2,17 mmol) en acetona (100 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla resultante se enfrió luego y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter

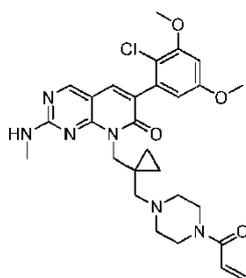
pet. (2:1) para proporcionar 4 g (34%) de 4-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo ligero.

Etapa 3

- 5 Una disolución de 4-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,70 mmol), PPh₃ (2,91 g, 11,09 mmol), imidazol (760 mg, 11,18 mmol) y I₂ (2,82 g, 11,10 mmol, 3,00 equiv) en DCM (50 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (10:1) para dar 800 mg (57%) de 4-[[1-(yodometil)-ciclopropil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite pardo que se convirtió al compuesto del título como se describió en el Ejemplo 6 anterior. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 587,1 (M+1).

10 Ejemplo 28

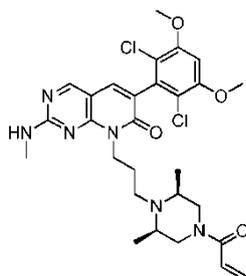
Síntesis de 8-((1-((4-acriloilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describe en el Ejemplo 27 anterior, excepto que se usó 6-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 553,1 (M+1).

Ejemplo 29

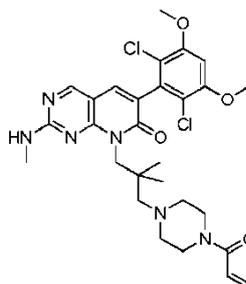
Síntesis de 8-(3-((2R,6S)-4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 20 Se preparó como se describió en el Ejemplo 23, excepto que se usó 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,2 (M+1).

Ejemplo 30

Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



25

Etapa 1

5 A una disolución de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 15,57 mmol) en AcOH (8 ml) se le añadió formalina (35% en peso, (1,5 ml)). La disolución resultante se agitó a TA durante 30 min y luego se añadió 2-metilpropanal (1,5 ml). La disolución resultante se agitó durante 12 h a 50 °C y luego se concentró. La disolución resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y luego se concentró para dar 3,6 g (86%) de 4-(2,2-dimetil-3-oxopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un semisólido incoloro.

Etapa 2

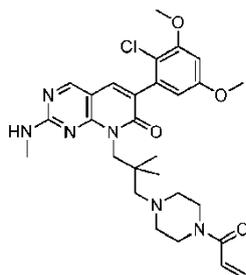
10 Una disolución de 4-(2,2-dimetil-3-oxopropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,6 g, 13,32 mmol) y NaBH₄ (0,5 g) en isopropanol (10 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó con agua. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (10:1)) para dar 3 g (83%) de 4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido blanco.

Etapa 3

15 A una disolución de 4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 4,41 mmol) y TEA (2 ml) en DCM (10 ml) se le añadió MsCl (700 mg, 6,14 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/Acetona (1:50)) para dar 0,4 g (26%) de 4-[3-(metanosulfonilo)-2,2-dimetilpropil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo que se convirtió al compuesto del título como se describió en el Ejemplo 6 anterior. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,2 (M+1).

Ejemplo 31

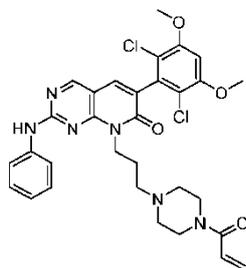
20 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 30 anterior, excepto que se usó 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 555,4 (M+1).

25 Ejemplo 32

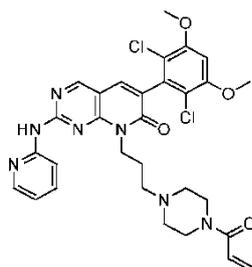
Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



30 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó anilina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 623,1 (M+1).

Ejemplo 33

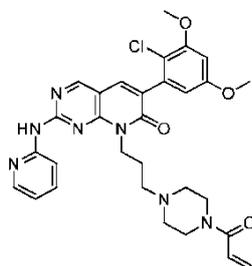
Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(piridin-2-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó piridin-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 624,1 (M+1).

Ejemplo 34

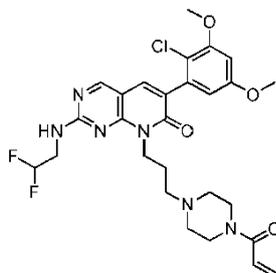
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(piridin-2-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó piridin-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 590,1 (M+1).

10 Ejemplo 35

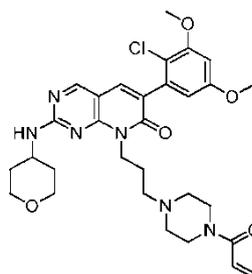
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2-difluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó 2,2-difluoroetanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 577,3 (M+1).

Ejemplo 36

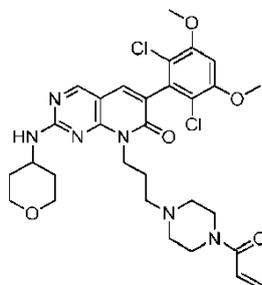
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó tetrahidro-2H-piran-4-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 597,1 (M+1).

Ejemplo 37

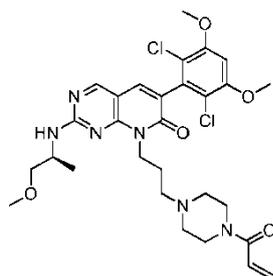
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó tetrahidro-2H-piran-4-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 631,1 (M+1).

Ejemplo 38

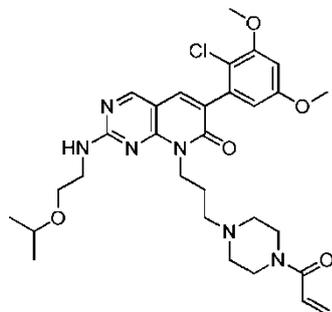
- 10 Síntesis de (S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó (S)-1-metoxipropan-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 619,1 (M+1).

Ejemplo 39

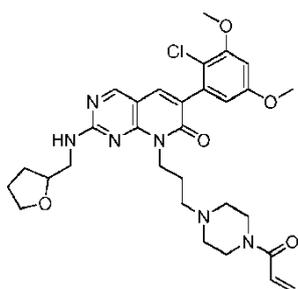
Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-isopropoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 20 Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó 2-isopropoxietanamina en la etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 599,4 (M+1).

Ejemplo 40

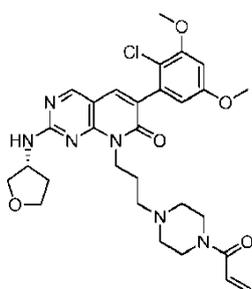
Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó (tetrahydrofuran-2-il)metanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 597,2 (M+1).

Ejemplo 41

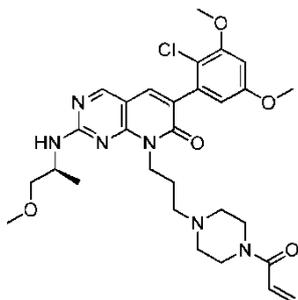
- 5 Síntesis de (R)-8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó (R)-tetrahydrofuran-3-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 583,1 (M+1).

Ejemplo 42

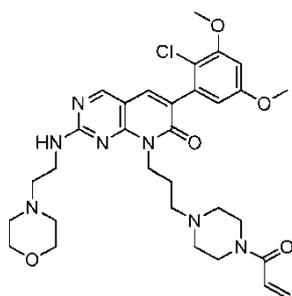
Síntesis de (S)-8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó (S)-1-metoxipropan-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 585,3 (M+1).

Ejemplo 43

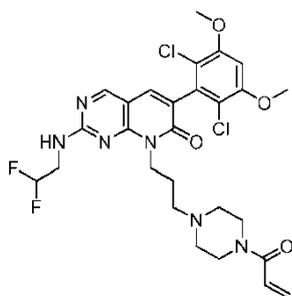
Síntesis de 8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó 2-morfolinoetanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 626,6 (M+1).

Ejemplo 44

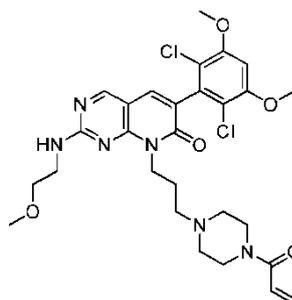
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2-difluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó 2,2-difluoroetanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 611,1 (M+1).

Ejemplo 45

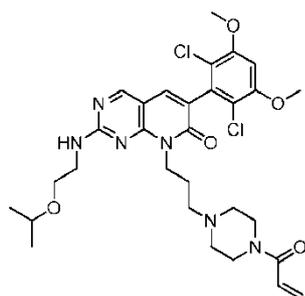
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó 2-metoxietanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 605,1 (M+1).

Ejemplo 46

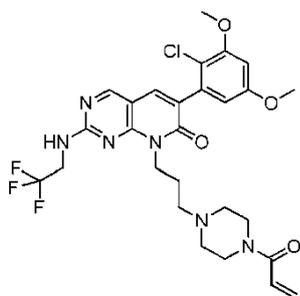
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-isopropoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó 2-isopropoxietanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 633,1 (M+1).

Ejemplo 47

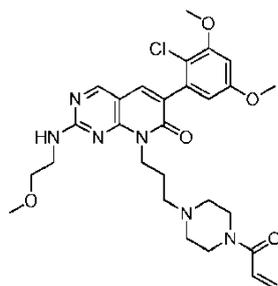
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó 2,2,2-trifluoroetanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 595,1 (M+1).

Ejemplo 48

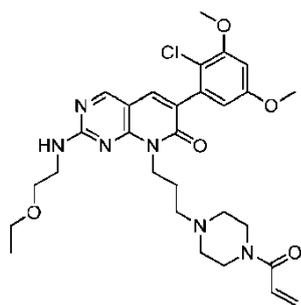
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó 2-metoxietanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 571,1 (M+1).

Ejemplo 49

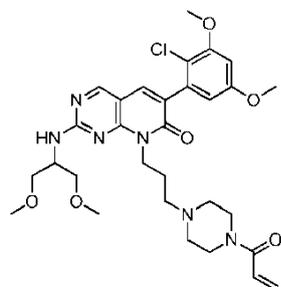
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-etoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó 2-etoxietanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 585,3 (M+1).

Ejemplo 50

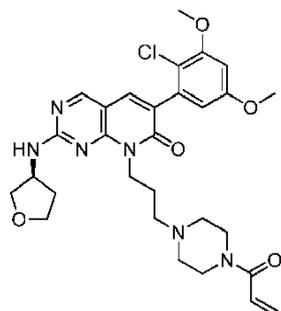
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1,3-dimetoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó 1,3-dimetoxipropan-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 615,2 (M+1).

Ejemplo 51

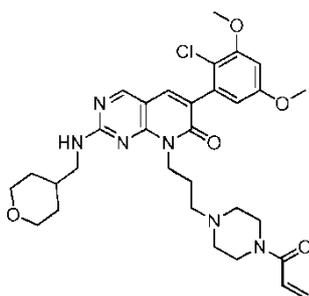
- Síntesis de (S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó (S)-tetrahidrofuran-3-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 583,3 (M+1).

Ejemplo 52

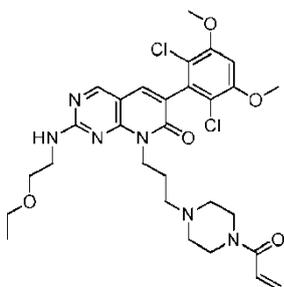
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 4 anterior, excepto que se usó (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 611,4 (M+1).

Ejemplo 53

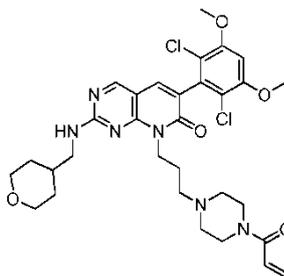
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-etoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó 2-etoxietanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 619,3 (M+1).

Ejemplo 54

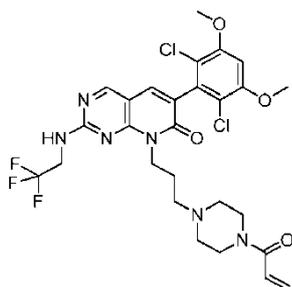
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 645,4 (M+1).

Ejemplo 55

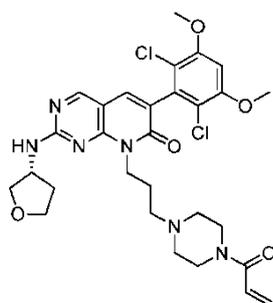
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó 2,2,2-trifluoroetanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 629,1 (M+1).

Ejemplo 56

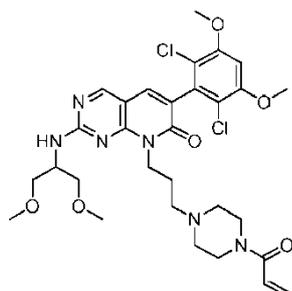
- 5 Síntesis de (R)-8-(3-(4-acryloylpiperazin-1-yl)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó (R)-tetrahidrofuran-3-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 617,2 (M+1).

Ejemplo 57

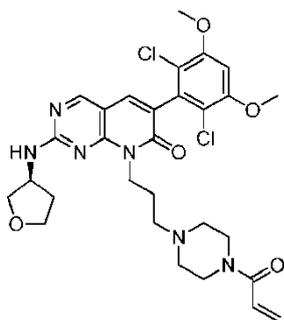
- Síntesis de 8-(3-(4-acryloylpiperazin-1-yl)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1,3-dimetoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó 1,3-dimetoxipropan-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 649,6 (M+1).

Ejemplo 58

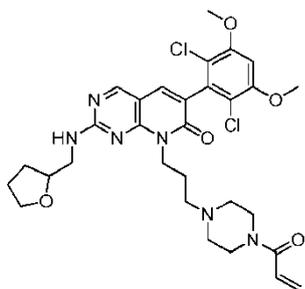
- Síntesis de (S)-8-(3-(4-acryloylpiperazin-1-yl)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó (S)-tetrahydrofuran-3-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 617,1 (M+1).

Ejemplo 59

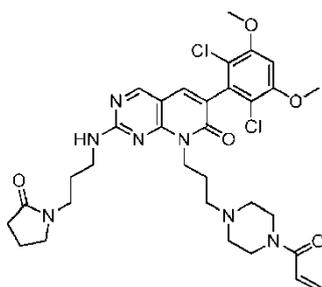
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahydrofuran-2-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó (tetrahydrofuran-2-il)metanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 631,2 (M+1).

Ejemplo 60

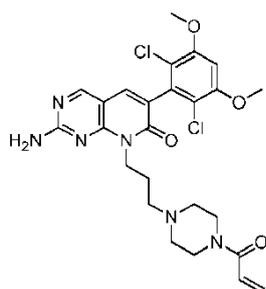
- Síntesis de 8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 672,2 (M+1).

Ejemplo 61

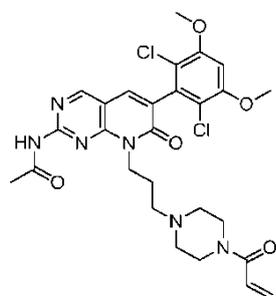
- Síntesis de 8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó amoníaco en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 547,2 (M+1).

Ejemplo 62

- 5 Síntesis de N-(8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida

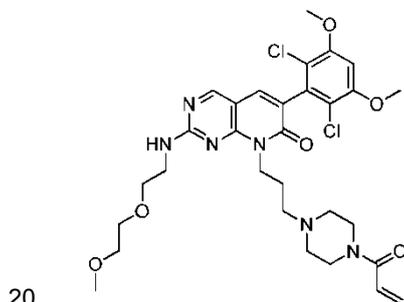


Etapa 1

- 10 Una disolución de 4-[3-[2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,34 mmol) y piridina (0,08 ml) en cloruro de acetilo (5 ml) se agitó durante 36 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y luego se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (12:1)) para proporcionar 180 mg (84%) de 4-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-acetamido-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo que se convirtió al compuesto del título como se describió en el Ejemplo 6, Etapas 7 y 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,3 (M+1).

Ejemplo 63

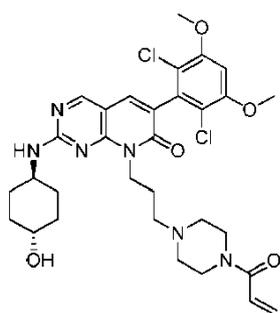
Síntesis de 8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó 2-(2-metoxietoxi)etanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 649,4 (M+1).

Ejemplo 64

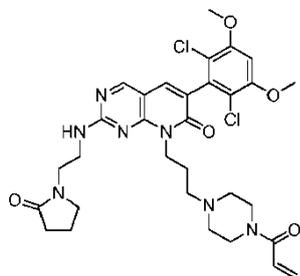
- 25 Síntesis de 8-(3-(4-acriolpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó (1r,4r)-4-aminociclohexanol en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 645,4 (M+1).

Ejemplo 65

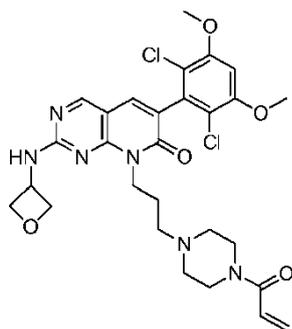
- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6, excepto que se usó 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 649,4 (M+1).

10 Ejemplo 66

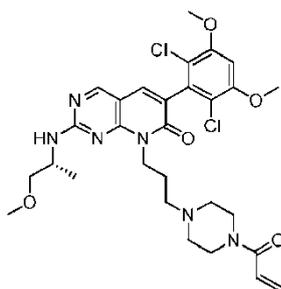
- Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó oxetan-3-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 603,1 (M+1).

Ejemplo 67

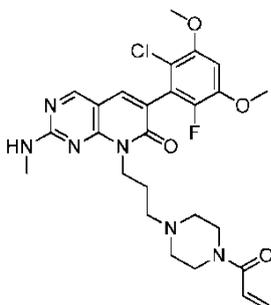
- Síntesis de (R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 6 anterior, excepto que se usó (R)-1-metoxipropan-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 619,2 (M+1).

Ejemplo 68

- 5 Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 10 A una disolución de 1,3-dimetoxi-5-metilbenceno (4 g, 26,28 mmol) en ACN (60 ml) a 0 °C se le añadió Selectfluor (8,4 g, 23,73 mmol) gota a gota con agitación. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La disolución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo/éter pet. (1:20)) para proporcionar 1,5 g (34%) de 2-fluoro-1,5-dimetoxi-3-metilbenceno en la forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

- 15 A una disolución de 2-fluoro-1,5-dimetoxi-3-metilbenceno (1,5 g, 8,81 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió una disolución de dicloruro de sulfuroilo (1,19 g, 8,82 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota con agitación a 0°C. La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la disolución se ajustó hasta 9 con NaHCO₃ sat. La disolución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter pet. (1:7)) para dar 1,2 g (67%) de 2-cloro-4-fluoro-1,5-dimetoxi-3-metilbenceno en la forma de un sólido blanco.
- 20

Etapa 3

- 25 Una disolución de 2-cloro-4-fluoro-1,5-dimetoxi-3-metilbenceno (1,2 g, 5,86 mmol), NBS (1,04 g, 5,84 mmol) y AIBN (380 mg, 2,31 mmol). en CCl₄ (40 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron para proporcionar 1,4 g (84%) de 3-(bromometil)-2-cloro-4-fluoro-1,5-dimetoxibenceno en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 4

- 30 A una disolución de 3-(bromometil)-2-cloro-4-fluoro-1,5-dimetoxibenceno (1,4 g, 4,94 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió NaCN (240 mg, 4,90 mmol). La disolución resultante se agitó durante la noche a 35°C y luego se inactivó con NaHCO₃ sat. La disolución se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/éter pet. (75:100)) para dar 510 mg (45%) de 2-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)acetoneitrilo en la forma de un sólido blanco.

Etapa 5

- 35 A una disolución de 2-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)acetoneitrilo (510 mg, 2,22 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron K₂CO₃ (920 mg, 6,66 mmol), Cs₂CO₃ (720 mg, 2,21 mmol) y 4-amino-2-(metilsulfanil)pirimidina-5-carbaldehído (380 mg, 2,25 mmol). La disolución resultante se agitó durante 3 h a 85°C y luego se diluyó con agua.

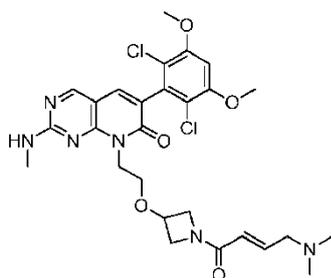
La disolución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron con NaCl sat. y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EA/DCM (1:5)) para proporcionar 500 mg (59%) de 6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-imina en la forma de un sólido amarillo.

Etapas 6

- 5 A una disolución de 6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-imina (500 mg, 1,31 mmol) en AcOH (15 ml) se le añadió NaNO₂ (450 mg, 6,52 mmol). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 85°C y luego se ajustó el pH hasta 9 con Na₂CO₃ sat. La disolución resultante se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron y concentraron para proporcionar 410 mg (82%) de 6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido amarillo que se convirtió al compuesto del título como se describió en el Ejemplo 6 anterior. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 545,2 (M+1).

Ejemplo 69 (Referencia)

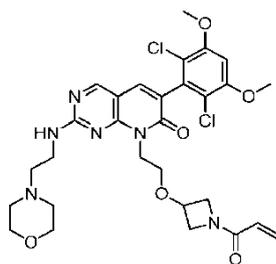
Síntesis de (E)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azetidín-3-il)oxi)etil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Una disolución de 8-[2-(azetidín-3-iloxi)etil]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0,21 mmol), HATU (127 mg, 0,33 mmol), TEA (0,09 ml) y ácido (2E)-4-(dimetilamino)but-2-enilico (35 mg, 0,27 mmol) en DMF (15 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se diluyó con agua y los sólidos se recogieron por filtración. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (15:1)) para proporcionar 22 mg (17, 86%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)azetidín-3-il)oxi)etil]-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 591,3 (M+1).

Ejemplo 70 (Referencia)

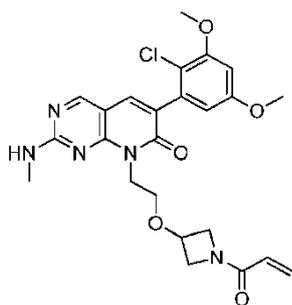
Síntesis de 8-(2-((1-acrililazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 25 Se preparó como se describió en el Ejemplo 14 anterior, excepto que se usó 2-morfolinoetanamina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 633,5 (M+1).

Ejemplo 71 (Referencia)

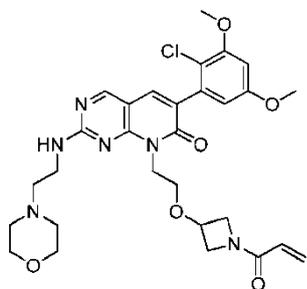
- 30 Síntesis de 8-(2-((1-acrililazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 14 anterior, excepto que se usó 6-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(metilitio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la Etapa 4. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 500,1 (M+1).

Ejemplo 72 (Referencia)

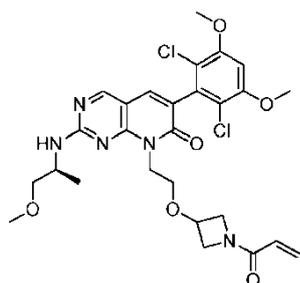
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 Se preparó como se describió en el Ejemplo 14, excepto que se usó 6-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(metilitio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la Etapa 4 y 2-morfolinoetanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 599,3 (M+1).

Ejemplo 73 (Referencia)

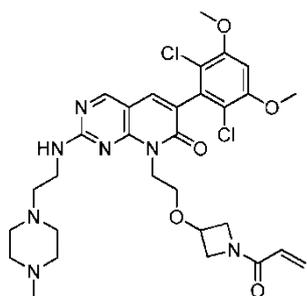
Síntesis de (S)-8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como se describió en el Ejemplo 14 anterior, excepto que se usó (S)-1-metoxipropan-2-amina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 592,2 (M+1).

Ejemplo 74 (Referencia)

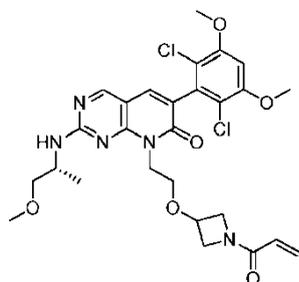
- 20 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 14 anterior, excepto que se usó 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 646,2 (M+1).

Ejemplo 75 (Referencia)

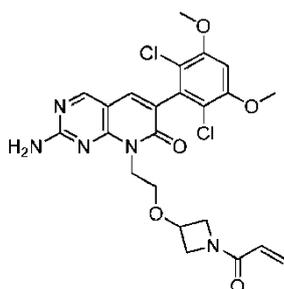
- 5 Síntesis de (R)-8-(2-((1-acriolilazetidinoxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 14 anterior, excepto que se usó (R)-1-metoxipropan-2-amina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 592,2 (M+1).

10 Ejemplo 76 (Referencia)

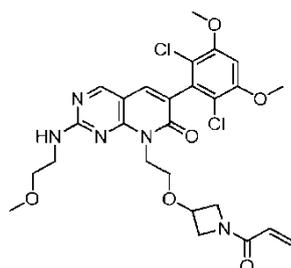
Síntesis de 8-(2-((1-acriolilazetidinoxi)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Se preparó como en el Ejemplo 14, excepto que se usó amoníaco en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 520,1 (M+1).

Ejemplo 77 (Referencia)

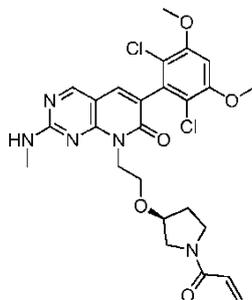
Síntesis de 8-(2-((1-acriolilazetidinoxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 14 anterior, excepto que se usó 2-metoxietanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 578,1 (M+1).

Ejemplo 78 (Referencia)

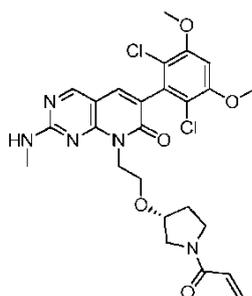
- 5 Síntesis de (S)-8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 14 anterior, excepto que se usó 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en la Etapa 1. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 548,3 (M+1).

Ejemplo 79 (Referencia)

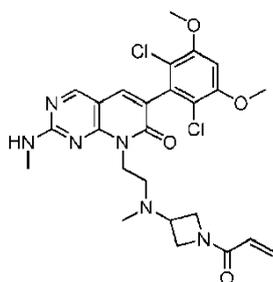
- 10 Síntesis de (R)-8-(2-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Se preparó como se describió en el Ejemplo 14 anterior, excepto que se usó 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en la Etapa 1. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 548,2 (M+1).

- 15 Ejemplo 80 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 20 A una disolución de N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamato de terc-butilo (2 g, 11,41 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió NaH (450 mg, 18,75 mmol). La disolución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se añadió bromuro de bencilo (2 g, 11,69 mmol) gota a gota con agitación a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se inactivó con NH₄Cl sat. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo/éter de petróleo (1:10)) para proporcionar 2,2 g (73%) de N-[2-(benciloxi)etil]-N-metilcarbamato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro.
- 25

Etapa 2

Una disolución de N-[2-(benciloxi)etil]-N-metilcarbamato de terc-butilo (2 g, 7,54 mmol), TFA (4 ml) y DCM (10 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se añadió NaHCO₃ sat. La disolución resultante se diluyó con DCM, se lavó con NaCl sat, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 1,5 g (bruto) de [2-(benciloxi)etil](metil)amina en la forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

Una disolución de [2-(benciloxi)etil](metil)amina (1,5 g, 9,08 mmol) y 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 9,93 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante la noche a TA y luego se le añadió NaBH₃CN (800 mg, 12,73 mmol). La disolución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y después se añadió agua. La disolución resultante se diluyó con DCM, se lavó con NaCl sat, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:1)) para dar 1 g (34%) de 3-[[2-(benciloxi)etil](metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite pardo.

Etapa 4

Una mezcla de 3-[[2-(benciloxi)etil](metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 1,00 equiv) y Pd sobre carbono (0,4 g) en MeOH (20 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente en 1 atm de H₂. Los sólidos luego se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (25:1)) para dar 0,5 g (63%) de 3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo ligero.

Etapa 5

Una disolución de 3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 1,35 mmol), PPh₃ (520 mg, 1,98 mmol), imidazol (135 mg) y I₂ (500 mg) en DCM (100 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante luego se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/acetato de etilo (20:1)) para proporcionar 430 mg (94%) de 3-[(2-yodoetil)(metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo ligero.

Etapa 6

Una mezcla de 3-[(2-yodoetil)(metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (470 mg, 1,38 mmol), K₂CO₃ (497 mg, 3,60 mmol) y 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (400 mg, 1,00 mmol) en acetona (20 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla resultante luego se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (25:1)) para proporcionar 500 mg (59%) de 3-[[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil](metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido pardo.

Etapa 7

Una disolución de 3-[[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil](metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,82 mmol) y mCPBA (415 mg) en DCM (20 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se añadió NaHCO₃ sat. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con NaCl, sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 510 mg (94%) de óxido de 1-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)-N-metilazetidina-3-amina en la forma de un sólido bruto amarillo.

Etapa 8

Una disolución de óxido de 1-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)-N-metilazetidina-3-amina (510 mg, 0,77 mmol) y metanamina (0,8 ml, 2M en THF) en DCM (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante luego se concentró para dar 420 mg (89%) de óxido de 1-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)-N-metilazetidina-3-amina en la forma de un sólido bruto amarillo.

Etapa 9

Una mezcla de óxido de 1-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)-N-metilazetidina-3-amina (420 mg, 0,69 mmol), Zn (500 mg, 7,69 mmol) y NH₄Cl (sat. 2 ml) en MeOH (20 ml) se agitó durante 2 h a 60°C. La mezcla resultante luego se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (15:1)) para dar 380 mg (93%) de 3-[[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil](metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de sólido pardo.

Etapa 10

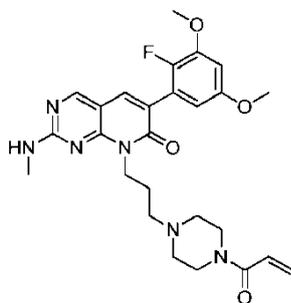
Una disolución de 3-([2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil](metil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,51 mmol), TFA (2 ml) y DCM (10 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se añadió NaHCO₃ sat. La disolución resultante se extrajo con DCM y las capa orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl, sat., se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 200 mg (80%) of 8-[2-[(azetidín-3-il)(metil)amino]etil]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido bruto amarillo ligero.

Etapa 11

Una disolución de 8-[2-[(azetidín-3-il)(metil)amino]etil]-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (200 mg, 0,41 mmol), cloruro de prop-2-enoilo (58 mg, 0,64 mmol), MeOH (10 ml), TEA (123 mg, 3,00 equiv) y DCM (10 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC prep para proporcionar 81,3 g (36%) del compuesto del título en la forma de un sólido blanquecino. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 547,1 (M+1).

Ejemplo 81

Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

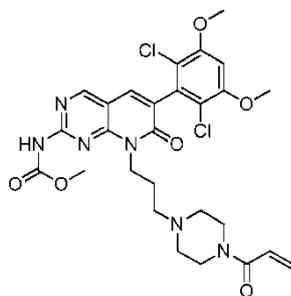
A una disolución de 2-(3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo (8,5 g, 40,5 mmol) en MeCN (200 ml) a 0 °C se le añadió select-Fluor (20,1 g, 56,7 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 0 °C y luego se calentó hasta TA. La reacción se vertió en NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE: EtOAc = 10: 1) para proporcionar 2-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo (3,9 g, 42%) en la forma de un aceite amarillo.

Etapa 2

Una mezcla de 2-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo (1,8 g, 7,9 mmol), K₂CO₃ (2,3 g, 16,5 mmol) y 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbaldehído (1,1 g, 6,6 mmol) en NMP (30 ml) se agitó durante la noche a 100 °C. La reacción se enfrió y luego se le añadió agua, la mezcla se filtró. La torta filtrada se lavó con EtOAc y se secó para proporcionar 6-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (650 mg, 28%) en la forma de un sólido amarillo que se convirtió a los compuestos del título como se describió en el Ejemplo 4 anterior. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 511,2 (M+1).

Ejemplo 82

Síntesis de (8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamato de metilo

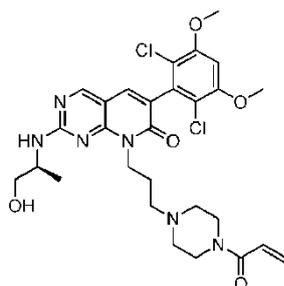


Etapa 1

- 5 A una disolución de 4-[3-[2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,34 mmol) en THF (20 ml) se le añadió carbonato de dimetilo (61 mg, 0,68 mmol,) y t-BuOK (94 mg, 0,84 mmol, 2,49 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró para dar 200 mg (91%) de 4-[3-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(metoxicarbonil)-amino]-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]propil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo. Este material luego se convirtió al compuesto del título como se describió en el Ejemplo 6, etapas 7 y 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 605,1 (M+1).

Ejemplo 83

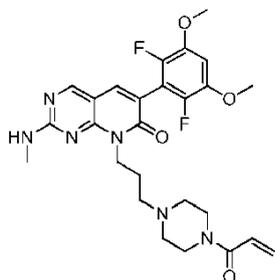
- 10 Síntesis de (S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6, excepto que se usó (S)-2-aminopropan-1-ol en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 605,1 (M+1).

- 15 Ejemplo 84

Síntesis de 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 20 A una disolución de 3,5-dimetoxibenzoato de metilo (8 g, 40,77 mmol) en ACN (120 ml) a 0°C se le añadió Selectfluor (36 g, 101,92 mmol). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se le añadió agua. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/éter de pet. (1:3)) para proporcionar 2,96 g (31%) de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxibenzoato de metilo en la forma de un líquido amarillo ligero.

- 25 Etapa 2

- 30 A una disolución de LiAlH₄ (727 mg, 19,12mmol) en THF (30 ml) a 0°C se le añadió una disolución de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxibenzoato de metilo (2,96 g, 12,75 mmol) en THF (30 ml) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por adición de agua y NaOH ac. (15%). La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano/éter (3:2)) para dar 1,58 g (61%) de (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)metanol en la forma de un semisólido incoloro.

Etapa 3

- 35 A una disolución de (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)metanol (1,58 g, 7,74 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se le añadieron MsCl (1,76 g, 15,36 mmol,) y TEA (2 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se inactivó con agua (100 ml). La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se concentró para proporcionar 1,74 g (80%) de metanosulfonato de (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)metilo en la forma de un sólido amarillo ligero.

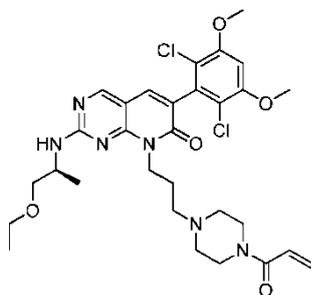
Etapa 4

- 5 A una disolución de metanosulfonato de (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)metilo (1,74 g, 6,16 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió NaCN (300 mg, 6,12 mmol). La disolución resultante se agitó durante la noche a 40°C y luego se inactivó con NaHCO₃ ac. La disolución resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/éter de pet. (1:1)) para dar 550 mg (42%) de 2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)acetonitrilo en la forma de un sólido amarillo ligero.

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 68, Etapas 5 y 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 529,2 (M+1).

Ejemplo 85

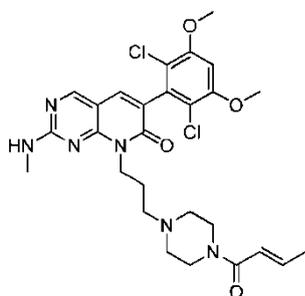
- 10 Síntesis de (S)-8-(3-(4-acriolilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-etoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6, excepto que se usó (S)-1-etoxipropan-2-amina en la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 633,0 (M+1).

- 15 Ejemplo 86

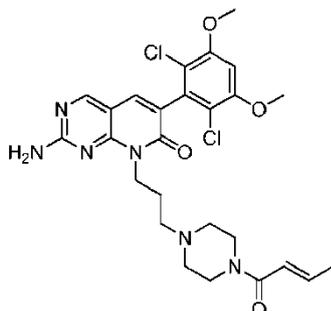
Síntesis de (E)-8-(3-(4-(but-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6 excepto que se usó cloruro de (E)-but-2-enoil en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 575,3 (M+1).

Ejemplo 87

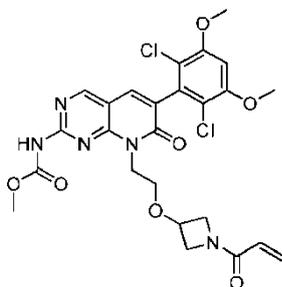
Síntesis de (E)-2-amino-8-(3-(4-(but-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6, excepto que se usó amoníaco en la Etapa 5 y cloruro de (E)-but-2-enoilo en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,0 (M+1).

Ejemplo 88 (Referencia)

5 Síntesis de (8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamato de metilo



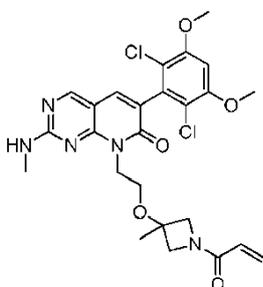
Etapa 1

10 A una disolución de 3-[2-[2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]azetidina-1-carboxilato de metilo (180 mg, 0,32 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron carbonato de dimetilo (287 mg, 3,19 mmol) y tBuOK (357 mg, 3,19 mmol). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se diluyó con DCM y se lavó con NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 170 mg (86%) de 3-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(metoxicarbonil)amino]-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, Etapas 7 y 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 578,0 (M+1).

Ejemplo 89 (Referencia)

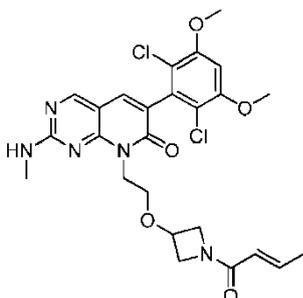
Síntesis de 8-(2-((1-acriloil-3-metilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la Etapa 1. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 548,0 (M+1).

Ejemplo 90 (Referencia)

Síntesis de (E)-8-(2-((1-(but-2-enoil)azetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

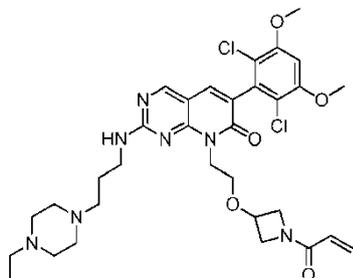


25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó cloruro de (E)-but-2-enoilo en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 548,0 (M+1).

Ejemplo 91 (Referencia)

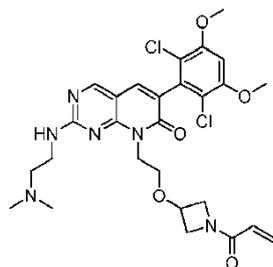
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(4-etilpiperazin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 3-(4-etilpiperazin-1-il)propan-1-amina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 674,4 (M+1).

Ejemplo 92 (Referencia)

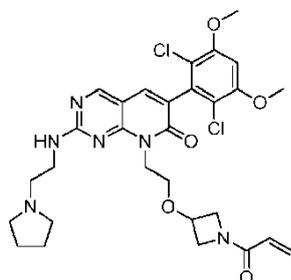
- 10 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 591,0 (M+1).

- 15 Ejemplo 93 (Referencia)

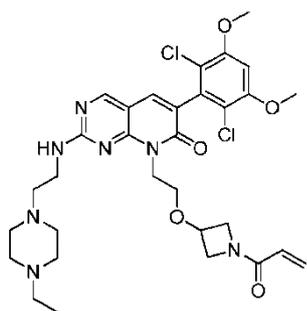
Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 2-(pirrolidin-1-il)etanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 591,0 (M+1).

Ejemplo 94 (Referencia)

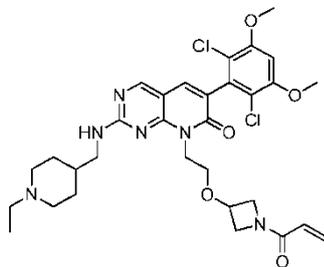
Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 660,3 (M+1).

Ejemplo 95 (Referencia)

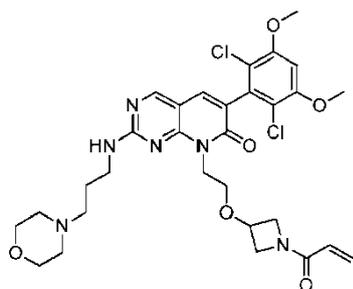
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acrililazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-etilpiperidin-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó (1-etilpiperidin-4-il)metanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 645,2 (M+1).

- 10 Ejemplo 96 (Referencia)

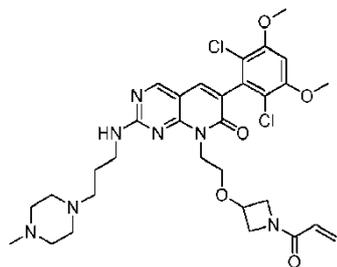
Síntesis de 8-(2-((1-acrililazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-morfolinopropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó-morfolinopropan-3-amina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 647,3 (M+1).

Ejemplo 97 (Referencia)

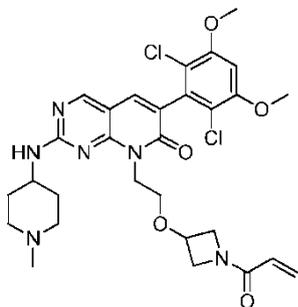
Síntesis de 8-(2-((1-acrililazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 3-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-amina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 674,4 (M+1).

Ejemplo 98 (Referencia)

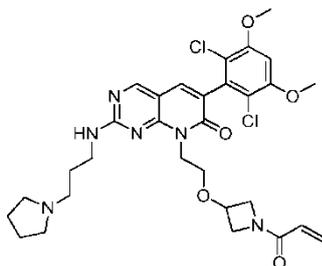
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 1-metilpiperidin-4-amina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 617,1 (M+1).

Ejemplo 99 (Referencia)

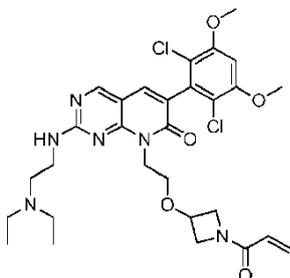
- 10 Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 3-(pirrolidin-1-il)-propan-1-amina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 631,1 (M+1).

Ejemplo 100 (Referencia)

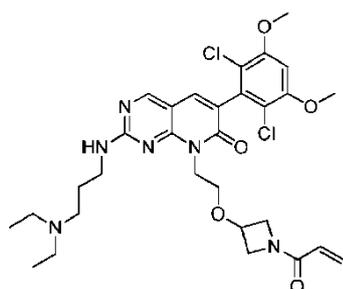
Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(dietilamino)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó N¹,N¹-dietiletano-1,2-diamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 619,0 (M+1).

Ejemplo 101 (Referencia)

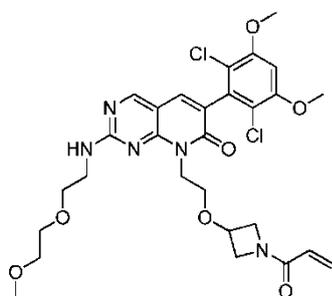
Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(dietilamino)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó N¹,N¹-dietil-propano-1,3-diamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 633,0 (M+1).

Ejemplo 102 (Referencia)

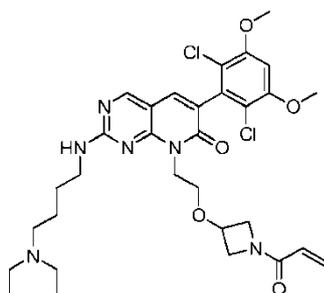
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 2-(2-metoxietoxi)etanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 622,1 (M+1).

Ejemplo 103 (Referencia)

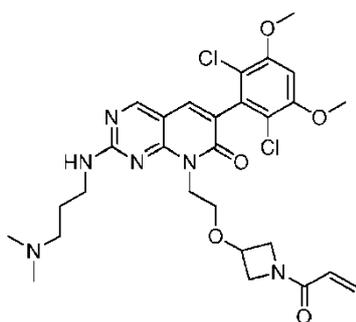
- Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((4-(dietilamino)butil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó N¹,N¹-dietilbutano-1,4-diamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 647,2 (M+1).

Ejemplo 104 (Referencia)

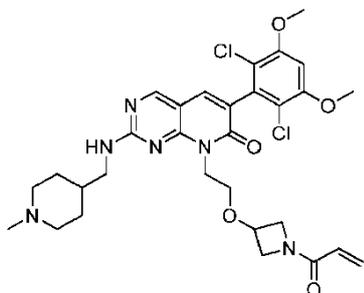
- Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(dimetilamino)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó N¹,N¹-dimetilpropane-1,3-diamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 605,2 (M+1).

Ejemplo 105 (Referencia)

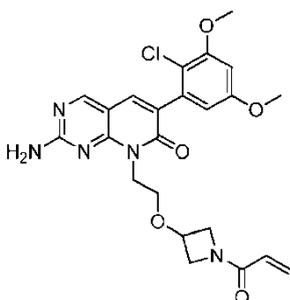
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((1-metilpiperidín-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó (1-metilpiperidín-4-il)metanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 631,2 (M+1).

Ejemplo 106 (Referencia)

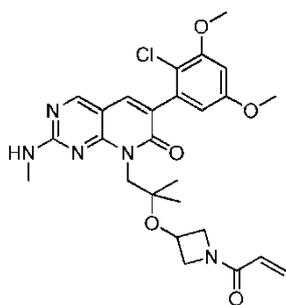
Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)etil)-2-amino-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona en la Etapa 4 y amoníaco en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 486,2 (M+1).

Ejemplo 107 (Referencia)

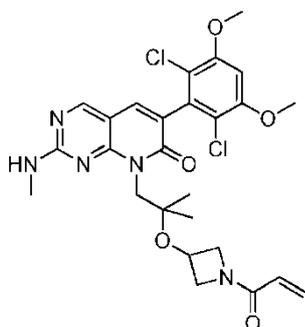
Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (comercial) en la Etapa 1 y 6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la Etapa 4. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 528,2 (M+1).

5 Ejemplo 108 (Referencia)

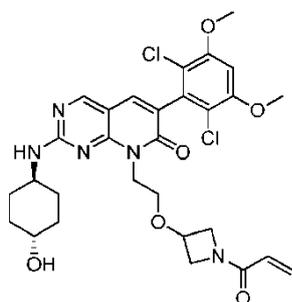
Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)-2-metilpropil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo en la Etapa 1. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 562,1 (M+1).

Ejemplo 109 (Referencia)

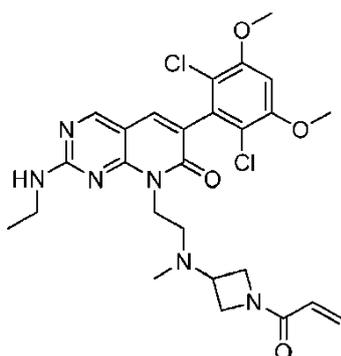
Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)oxi)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((1r,4r)-4-hidroxíciclohexil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 14, excepto que se usó (1r,4r)-4-aminociclohexanol en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 618,1 (M+1).

Ejemplo 110 (Referencia)

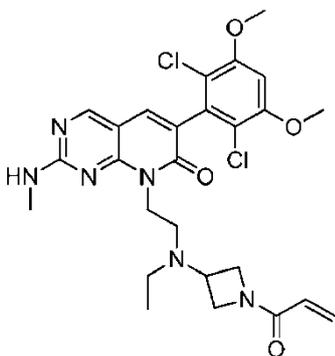
20 Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó etanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 560,8 (M+1).

Ejemplo 111 (Referencia)

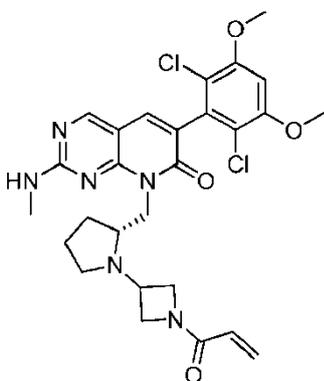
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó 2-(etilamino)-etanol en la Etapa 3. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,1 (M+1).

Ejemplo 112 (Referencia)

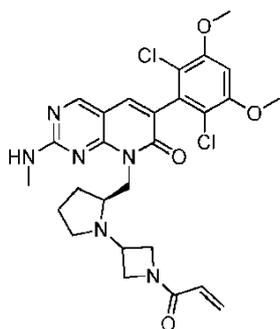
Síntesis de (R)-8-((1-(1-acriloilazetidín-3-il)pirrolidín-2-il)metil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó (R)-pirrolidín-2-ilmetanol en la Etapa 3. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 573,2 (M+1).

Ejemplo 113 (Referencia)

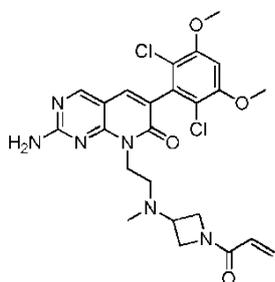
Síntesis de (S)-8-((1-(1-acriloilazetidín-3-il)pirrolidín-2-il)metil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó (S)-pirrolidin-2-imetanol en la Etapa 3. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 573,2 (M+1).

Ejemplo 114 (Referencia)

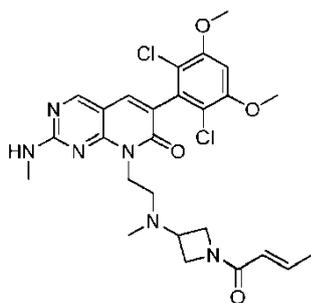
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó amoníaco en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 533,4 (M+1).

- 10 Ejemplo 115 (Referencia)

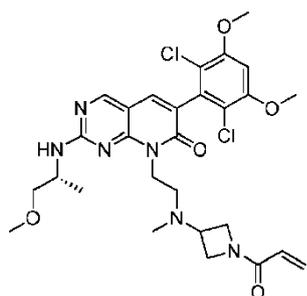
Síntesis de (E)-8-(2-((1-(but-2-enoil)azetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó cloruro de (E)-but-2-enoilo en la Etapa 11. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,1 (M+1).

Ejemplo 116 (Referencia)

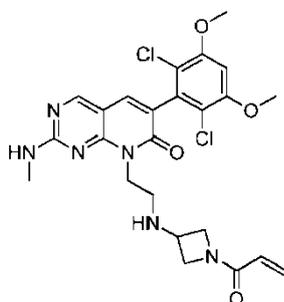
Síntesis de (R)-8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó (R)-1-metoxi-propan-2-amina en la Etapa 8, MS (ESI, ion. pos.) m/z: 605,5 (M+1).

Ejemplo 117 (Referencia)

- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acriolilazetididin-3-il)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 10 A una disolución de N-(2-hidroxi)etil]carbamato de terc-butilo (2 g, 12,41 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron TEA (3,7 g, 36,56 mmol) y MsCl (2,1 g, 18,42 mmol). La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se añadió agua. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con NaCl sat. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 2,5 g (84%) de N-[2-(metanosulfonilo)etil]carbamato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro.

15 Etapa 2

- 20 A una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (800 mg, 2,01 mmol) en DMF (80 ml) se le añadieron N-[2-(metanosulfonilo)etil]carbamato de terc-butilo (720 mg, 3,01 mmol) y K₂CO₃ (832 mg, 6,02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70 °C y luego se inactivó con agua. La disolución resultante se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaCl sat. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 1 g (92%) de N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-carbamato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 3

- 25 A una disolución de N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metil-sulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]carbamato de terc-butilo (1 g, 1,85 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (5 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se ajustó el pH hasta 7 con NaHCO₃ ac. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (100:1)) para dar 0,8 g (98%) de 8-(2-aminoetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 4

- 30 A una disolución de 8-(2-aminoetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metil-sulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (800 mg, 1,81 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 0 °C y luego se añadió NaBH₃CN (200 mg, 3,18 mmol). La disolución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después la reacción se inactivó con agua. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter pet. (1:1)) para proporcionar 400 mg (37%) de 3-([2-[6-(2,6-dicloro-3,5-
- 35

dimetoxifenil)-2-(metil-sulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 5

5 A una disolución de 3-([2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metil-sulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,50 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se le añadió TEA (152 mg, 1,50 mmol), 4-DMAP (10 mg, cat) y luego TFAA (149 mg, 0,75 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se añadió agua. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con NaCl sat. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 280 mg (80%) de 3-(N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoro-

10 acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 6

15 A una disolución de 3-(N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metil-sulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoro-acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,40 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió m-CPBA (208 mg, 1,21 mmol). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se añadió agua. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 300 mg (bruto) de 3-(N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonyl-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoroacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 7

20 Una disolución de 3-(N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonyl-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoroacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,41 mmol) y MeNH₂ (0,4 ml, 2M en THF) se agitó durante 2 h a 50°C. La disolución de reacción luego se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (80:1)) para dar 200 mg (72%) de 3-(N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoroacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

25 en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 8

30 A una disolución de 3-(N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metil-amino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoroacetamido)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,30 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (2 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se ajustó el pH a 7 con NaHCO₃ ac. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se concentró para proporcionar 180 mg (bruto) de N-(azetidín-3-il)-N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]-etil]-2,2,2-trifluoroacetamida en la forma de un sólido pardo.

Etapa 9

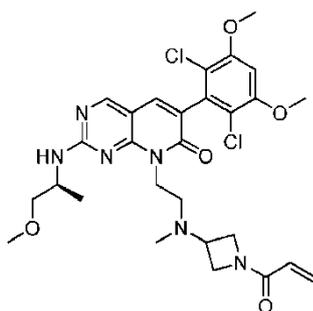
35 A una disolución de N-(azetidín-3-il)-N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoroacetamida (180 mg, 0,31 mmol) en DCM/MeOH (20/20 ml) se le añadieron TEA (47 mg, 0,46 mmol) y cloruro de prop-2-enoilo (34 mg, 0,38 mmol). La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (50:1)) para dar 150 mg (74%) de N-[2-[7-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoro-N-[1-(prop-2-enoil)azetidín-3-il]acetamida en la forma de un sólido amarillo.

40 Etapa 10

45 A una disolución de N-[2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil]-2,2,2-trifluoro-N-[1-(prop-2-enoil)azetidín-3-il]acetamida (150 mg, 0,24 mmol) en MeOH/H₂O (20/20 ml) se le añadió 5% K₂CO₃ ac. (10 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto (150 mg) se purificó por HPLC prep para dar 36,5 mg (29%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metil-amino)-8-(2-[[1-(prop-2-enoil)azetidín-3-il]amino]etil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 533,1 (M+1).

Ejemplo 118 (Referencia)

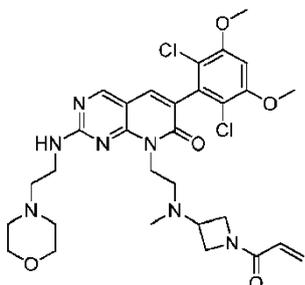
50 Síntesis de (S)-8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó (S)-1-metoxi-propan-2-amina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 605,1 (M+1).

Ejemplo 119 (Referencia)

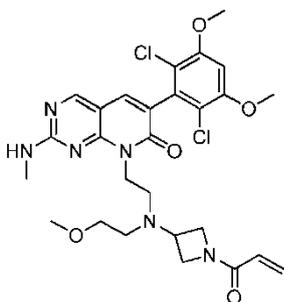
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidina-3-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó 2-morfolinoetanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 605,1 (M+1).

- 10 Ejemplo 120 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidina-3-il)(2-metoxietil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 15 Una mezcla de 2-metoxietan-1-amina (880 mg, 11,72 mmol), 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 11,68 mmol), AcOH (0,2 ml), paladio sobre carbono (2 g) y MeOH (50 ml) se dispuso en una atmósfera de H₂. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtraron los sólidos. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter pet. (1:1)) para proporcionar 1,29 g (48%) de 3-[(2-metoxietil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

- 20 Etapa 2

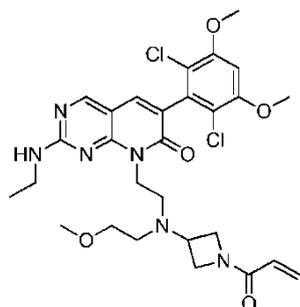
Una mezcla de 3-[(2-metoxietil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,19 g, 5,17 mmol), 2-bromoetan-1-ol (770 mg, 6,16 mmol), Na₂CO₃ (660 mg, 6,23 mmol) y MeCN (50 ml) se agitó durante la noche a 65°C. La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (5:1)) para dar 1,1 g (78%) de 3-[(2-hidroxietil)(2-metoxietil)-amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

- 25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, comenzando por la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 591,2 (M+1).

Ejemplo 121 (Referencia)

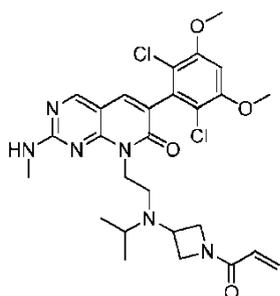
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(2-metoxietil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 120, excepto que se usó etanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 605,2 (M+1).

Ejemplo 122 (Referencia)

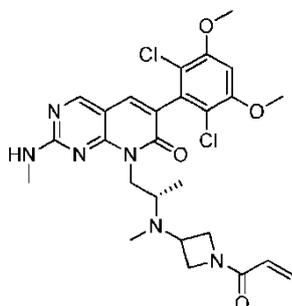
- 10 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(isopropil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, excepto que se usó 2-(isopropil-amino)etanol en la Etapa 3. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 575,1 (M+1).

- 15 Ejemplo 123 (Referencia)

Síntesis de (S)-8-(2-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 20 Una mezcla de ácido (2S)-2-(metilamino)propanoico (3,6 g, 34,91 mmol), NaBH₃CN (3 g, 47,62 mmol), 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 29,21 mmol), MeOH (30 ml) y 4A M.S. (2 g) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, el filtrado resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (10:1)) para proporcionar 3,5 g (39%) de ácido (2S)-2-([1-((terc-butoxi)carbonyl)azetidín-3-il](metil)amino)propanoico en la forma de un aceite incoloro.

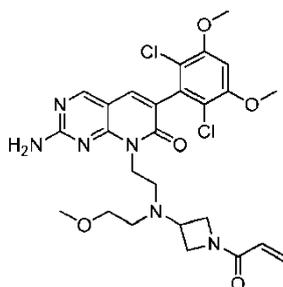
- 25 Etapa 2

- 5 Una disolución de ácido (2S)-2-([1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidín-3-il](metil)amino)propanoico (1 g, 3,87 mmol), BH_3/THF (7 ml, 1,50 equiv) y THF (10 ml) se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó luego con agua y la disolución resultante se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (5:1)) para dar 0,3 g (32%) de 3-[[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il](metil)amino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro.

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, comenzando por la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,1 (M+1).

Ejemplo 124 (Referencia)

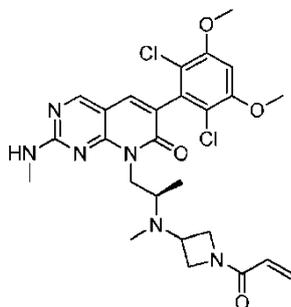
- 10 Síntesis de 8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)(2-metoxietil)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 120, excepto que se usó amoníaco en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 577,1 (M+1).

Ejemplo 125 (Referencia)

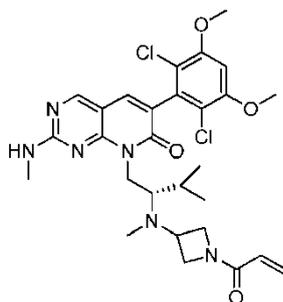
- 15 Síntesis de (R)-8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)(metil)amino)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123, excepto que se usó ácido (R)-2-(metilamino)propanoico en la Etapa 1. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 563,1 (M+1).

- 20 Ejemplo 126 (Referencia)

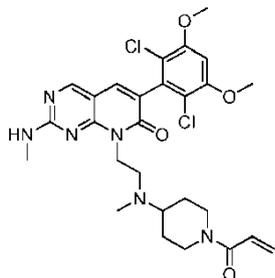
Síntesis de (S)-8-(2-((1-acrilolazetidín-3-il)(metil)amino)-3-metilbutil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 125, excepto que se usó ácido (S)-3-metil-2-(metilamino)butanoico en la Etapa 1. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,3 (M+1).

Ejemplo 127 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



5 Etapa 1

Una mezcla de 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 28,00 mmol), K_2CO_3 (11,61 g, 84,00 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (4,69 g, 30,66 mmol) en acetona (100 ml) se agitó a 0 °C en un baño de agua/hielo y luego la disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (10:1)) para proporcionar 7,4 g (92%) de 4-[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

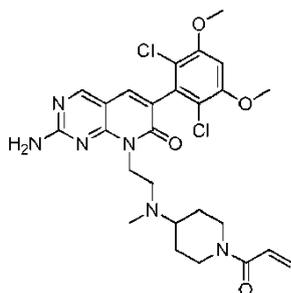
Etapa 2

A una disolución de 4-[(2-metoxi-2-oxoetil)(metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,94 g, 20,74 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió $LiAlH_4$ (630 mg, 16,60 mmol). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se añadió $H_2O/NaOH$ (15%)/ H_2O (0,6 ml/0,6 ml/1,8 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró para dar 4,64 g (87%) de 4-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 80, comenzando por la Etapa 5. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 575,2 (M+1).

Ejemplo 128 (Referencia)

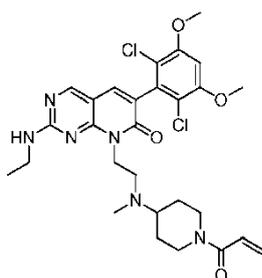
20 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(metil)amino)etil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 127, excepto que se usó amoníaco en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,2 (M+1).

25 Ejemplo 129 (Referencia)

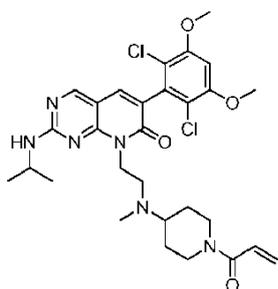
Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 127, excepto que se usó etanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,1 (M+1).

Ejemplo 130 (Referencia)

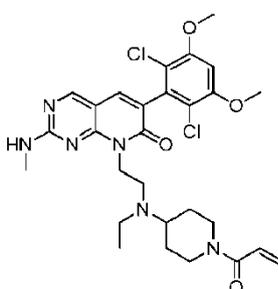
- 5 Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(metil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(isopropilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 129, excepto que se usó propan-2-amina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 603,2 (M+1).

- 10 Ejemplo 131 (Referencia)

Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Etapa 1

- 15 Una mezcla de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 25,09 mmol), paladio sobre carbono (1 g), etanol (50 ml) y etanamina (2,1 ml) se agitó en atmósfera de H₂ durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar 4,8 g (84%) de 4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro.

Etapa 2

- 20 Una mezcla de 2-bromoetan-1-ol (2,4 g, 19,21 mmol), 4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 13,14 mmol) y Na₂CO₃ (2,1 g, 19,81 mmol) en ACN (100 ml) se agitó durante la noche a 65°C. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró para dar 3 g (84%) de 4-[etil(2-hidroxi)etil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

- 25 Una disolución de 4-[etil(2-hidroxi)etil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 11,01 mmol), CBr₄ (7,8 g) y TPP (7,8 g, 29,74 mmol) en DCM (200 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el

filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (30:1)) para proporcionar 1 g (27%) de 4-[(2-bromoetil)(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo ligero.

Etapa 4

5 Una mezcla de 4-[(2-bromoetil)(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,89 mmol), K_2CO_3 (340 mg, 2,46 mmol, 3,00 equiv) y 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (414 mg, 1,14 mmol) en acetona (20 ml) se agitó durante la noche a 60 °C. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (25:1)) para proporcionar 230 mg (42%) de 4-[(2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil)(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

10 Etapa 5

15 Una disolución de 4-[(2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil)(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,27 mmol), NCS (147 mg), TEA (0,025 ml), AcOH (10 ml) y agua (0,02 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se añadió $NaHCO_3$ sat. (300 ml). La disolución resultante se lavó con DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 180 mg (96%) de 4-[(2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil)(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 6

20 Una disolución de 4-[(2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metanosulfonil-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil)(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,44 mmol), metanamina (0,45 ml), t-BuOH (20 ml) y TEA (0,134 ml, 3,00 equiv) se agitó durante 4 horas a 60°C. La mezcla resultante se concentró para proporcionar 200 mg (72%) de 4-[(2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil)(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 7

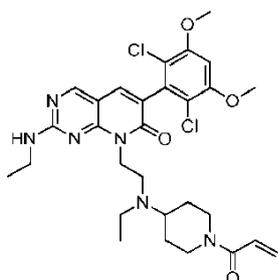
25 Una disolución de 4-[(2-[6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxo-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-8-il]etil)(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,31 mmol) y TFA (2 ml) en DCM (10 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y luego se añadió $NaHCO_3$ sat. (30 ml). La disolución resultante se lavó con DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 130 mg (77%) de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-[etil(piperidin-4-il)amino]-etil]-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 8

35 Una disolución de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-[etil(piperidin-4-il)amino]-etil]-2-(metilamino)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0,19 mmol), cloruro de prop-2-enoilo (18 mg, 0,20 mmol) y TEA (60 mg) en DCM/MeOH(1:1) (20 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 13,3 mg (12%) de 8-(2-((1-acriolilpiperidin-4-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido blanquecino. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 589,3 (M+1).

Ejemplo 132 (Referencia)

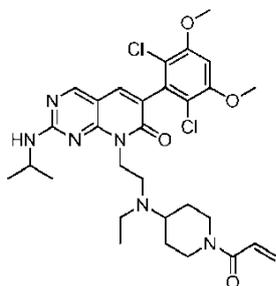
40 Síntesis de 8-(2-((1-acriolilpiperidin-4-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 131, excepto que se usó etanamina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 603,2 (M+1).

Ejemplo 133 (Referencia)

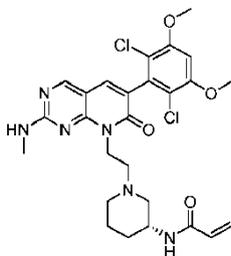
Síntesis de 8-(2-((1-acriloilpiperidin-4-il)(etil)amino)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(isopropilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



5 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 131, excepto que se usó propan-2-amina en la Etapa 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 617,2 (M+1).

Ejemplo 134 (Referencia)

Síntesis de (R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)acrilamida



10 Etapa 1

Una mezcla de piperidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (2 g, 9,99 mmol), Na₂CO₃ (1,59 g, 15,00 mmol), 2-bromoetan-1-ol (1,625 g, 13,00 mmol) en ACN (20 ml), se agitó durante 8 h a 60°C. Los sólidos se filtraron y el filtrado resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (30:1)) para proporcionar 2,24 g (92%) de (1-(2-hidroxi)etil)piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

15 Etapa 2

20 Una disolución de (1-(2-hidroxi)etil)piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (4 g, 16,37 mmol), TPP (8,6 g, 32,79 mmol), imidazol (2,23 g) y I₂ (8,3 g) en DCM (50 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter pet. (1:10)) para proporcionar 4,6 g (79%) de (1-(2-yodo)etil)piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 3

25 Una mezcla de (1-(2-yodo)etil)piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (350 mg, 0,99 mmol), 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)-7H,8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (393 mg, 0,99 mmol) y K₂CO₃ (138 mg, 1,00 mmol) en acetona (10 ml) se agitó durante 8 h a 60°C. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOAc (10:1)) para dar 425 mg (69%) de (1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo en la forma de un sólido.

Etapa 4

30 A una disolución de (1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (300 mg, 0,48 mmol) HOAC (2,22 ml), agua (0,0432 ml) y TEA (0,0336 ml) se le añadió NCS (96 mg, 0,72 mmol). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se ajustó el pH hasta 7 con K₂CO₃ y luego se añadió NaHCO₃ para ajustar el pH hasta 9. La mezcla resultante se lavó con NaCl sat. seguido de adición de DCM (2 ml) y CH₃NH₂ (1,2 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a 38°C y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH (25:1)) para proporcionar 214 mg (74%) de (1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo en la forma de un sólido.

35

Etapa 5

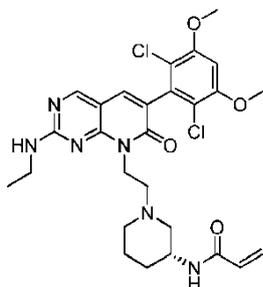
- 5 A una disolución de (1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (350 mg, 0,58 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se ajustó el pH hasta 9 con NaHCO₃. La mezcla resultante se lavó con NaCl sat. y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 289 mg (99%) de (R)-8-(2-(3-aminopiperidin-1-il)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en la forma de un sólido.

Etapa 6

- 10 A una disolución de (R)-8-(2-(3-aminopiperidin-1-il)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (30 mg, 0,06 mmol), DCM (10 ml), MeOH (1 ml) y TEA (11,92 mg) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (8 mg, 0,09 mmol). La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 50,7 mg de (R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)acrilamida en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,1 (M+1).

Ejemplo 135 (Referencia)

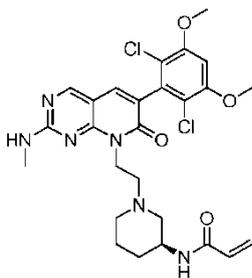
- 15 Síntesis de (R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxopirido[2,3-d]-pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)acrilamida



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 134, excepto que se usó etanamina en la Etapa 4. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 575,2 (M+1).

- 20 Ejemplo 136 (Referencia)

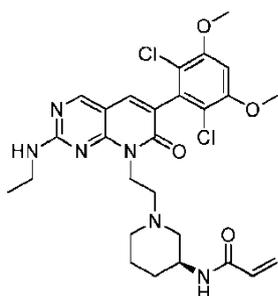
Síntesis de (S)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)acrilamida



- 25 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 134, excepto que se usó piperidin-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo en la Etapa 1. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,1 (M+1).

Ejemplo 137 (Referencia)

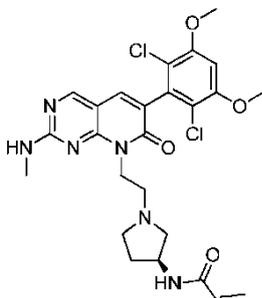
Síntesis de (S)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxopirido[2,3-d]-pirimidin-8(7H)-il)etil)piperidin-3-il)acrilamida



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 134, excepto que se usó piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en la Etapa 1 y etanamina en la Etapa 4. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 575,2 (M+1).

Ejemplo 138 (Referencia)

- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida



Etapa 1

- 10 Una mezcla de N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (5 g, 26,85 mmol), 2-bromo-etan-1-ol (4,33 g, 34,65 mmol) y Na₂CO₃ (4,27 g, 40,29 mmol) en ACN (50 ml) se agitó durante 6 h a 65°C. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter de pet. (1:1)) para dar 4,5 g (73%) de N-[(3S)-1-(2-hidroxi)etil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo en la forma de un aceite amarillo.

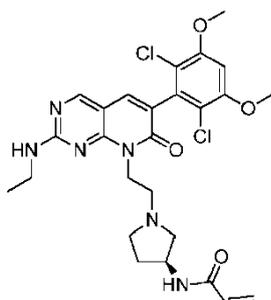
Etapa 2

- 15 A una disolución de N-[(3S)-1-(2-hidroxi)etil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 6,51 mmol) y piridina (1,03 g, 13,02 mmol) en DCM (25 ml) a 0°C se le añadió SOCl₂ (1,15 g, 9,75 mmol), y la disolución resultante se agitó durante 2 h a 0°C. Se añadió luego agua y el pH se ajustó hasta 8 con NaHCO₃ sat. La disolución resultante se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con NaCl sat. y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1,15 g (71%) de N-[(3S)-1-(2-cloro)etil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo en la forma de un aceite pardo.

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 135, Etapas 3 a 6. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 547,1 (M+1).

- 20 Ejemplo 139 (Referencia)

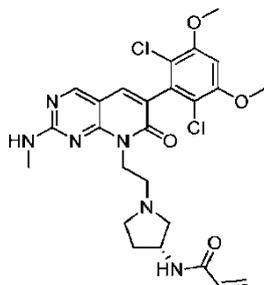
Síntesis de (S)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxopirido[2,3-d]-pirimidin-8(7H)-il)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida



- 25 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 138, excepto que se usó etanamina. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,1 (M+1).

Ejemplo 140 (Referencia)

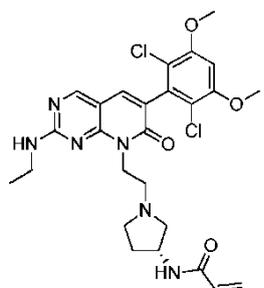
Síntesis de (R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida



- 5 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 138, excepto que se usó pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo en la Etapa 1. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 547,2 (M+1).

Ejemplo 141 (Referencia)

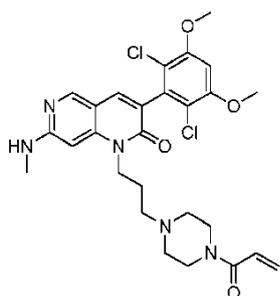
Síntesis de (R)-N-(1-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida



- 10 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 140, excepto que se usó pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo en la Etapa 1 y etanamina. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 561,2 (M+1).

Ejemplo 142 (Referencia)

Síntesis de 1-(3-(4-acriolilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



- 15
- Etapa 1
- A una disolución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (15 g, 68 mmol), TEA (8,25 g, 81,5 mmol) en MeCN (200 ml) a 0 °C se le añadió (2,4-dimetoxifenil)metanamina (12 g, 71 mmol) en 0,5 h. La mezcla se agitó a TA durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró para proporcionar 6-cloro-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)nicotinato de etilo (22 g, 92%) en la forma de un sólido amarillo.
- 20

Etapa 2

- Una mezcla de 6-cloro-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)nicotinato de etilo (15 g, 42,8 mmol) y TFA (80 ml) se calentó hasta 50 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó y el residuo se ajustó hasta pH = 8 con NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre
- 25

Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE: EtOAc = 4: 1) para proporcionar 4-amino-6-cloronicotinato de etilo (5,1 g, 61%) en la forma de un sólido blanco.

Etapa 3

- 5 Se suspendió LiAlH₄ (1,9 g) en THF (50 ml) y se enfrió hasta - 78 °C y luego se añadió gota a gota una disolución de 4-amino-6-cloronicotinato de etilo (5,1 g, 25,4 mmol) en THF (70 ml). La mezcla resultante se agitó a - 78 °C durante 3 h y luego se calentó hasta TA. Se le añadió lentamente una mezcla de MeOH/EtOAc (1/1) y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE: EtOAc = 10: 1 a 5: 1) para dar (4-amino-6-cloropiridin-3-il)metanol (2,6 g, 65%) en la forma de un sólido amarillo pálido.

Etapa 4

- 10 Se disolvió (4-amino-6-cloropiridin-3-il)metanol (2,6 g, 16,4 mmol) en DCM (80 ml) junto con MnO₂ (14,3 g). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. Se filtró MnO₂ y el filtrado se concentró para dar 4-amino-6-cloronicotinaldehído (1,67 g, 65%) en la forma de un sólido blanco.

Etapa 5

- 15 Una mezcla de 4-amino-6-cloronicotinaldehído (2,6 g, 16,7 mmol), 2-(3,5-dimetoxifenil)acetato de metilo (4,48 g, 20 mmol) y K₂CO₃ (4,6 g, 33,4 mmol) en DMF (50 ml) a 100 °C se agitó durante 7 h y luego se le añadió agua (50 ml). Los sólidos se separaron por filtración y la torta filtrada se lavó con EtOAc. Los sólidos filtrados se secaron para dar 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,2 g, 41%) en la forma de un sólido blanco.

Etapa 6

- 20 A una disolución de 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,2 g, 7,0 mmol) en AcOH (40 ml) se le añadieron TEA (1,4 g, 14,0 ml) y NCS (2,8 g, 21,0 ml). La mezcla se agitó a TA durante 4 h y luego se filtró, y el sólido filtrado se secó para dar 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,68 g, 86%) en la forma de un sólido blanco.

Etapa 7

- 25 A una mezcla de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (2,52 g, 5,65 mmol), K₂CO₃ (1,8 g, 13,0 mmol) y Cs₂CO₃ (0,42 g, 1,3 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió 4-(3-(metilsulfonilo)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 9,72 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas y luego se añadió agua. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para dar 4-(3-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 68%) en la forma de un sólido blanco.

Etapa 8

- 30 Una disolución de 4-(3-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,65 mmol) y metanamina (6 ml, 2mol/l en THF, 12 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a 120 °C durante 24 h en un tubo sellado. La mezcla luego se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE: EtOAc = 1: 2) para proporcionar 4-(3-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (295 mg, 74%) en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 9

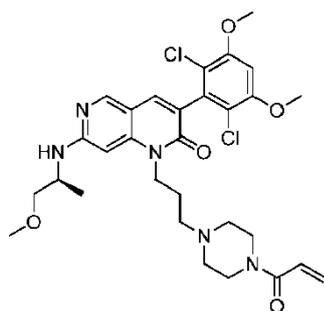
- 40 A una disolución de 4-(3-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (295 mg, 0,49 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió HCl conc. (4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y luego se concentró. El residuo se ajustó hasta pH = 8 con NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1-(3-(piperazin-1-il)propil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (180 mg, bruto) en la forma de un sólido amarillo.

Etapa 10

- 45 A una disolución de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1-(3-(piperazin-1-il)propil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (180 mg, bruto) en NaHCO₃ sat. (2 ml) y THF (4 ml) a 0°C se le añadió cloruro de acrilóilo (97 mg, 1,06 mmol). Después de 1 h, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar 1-(3-(4-acrilóilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (43,5 mg, 22%) en la forma de un sólido blanco. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 560,1 (M+1).

Ejemplo 143 (Referencia)

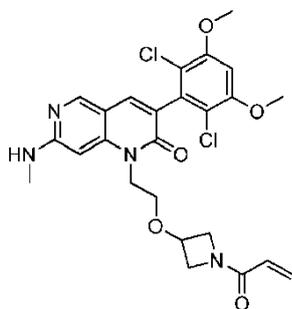
- 50 Síntesis de (S)-1-(3-(4-acrilóilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((1-metoxipropan-2-il)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 142, excepto que se usó (S)-1-metoxipropan-2-amina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 617,9 (M+1).

Ejemplo 144 (Referencia)

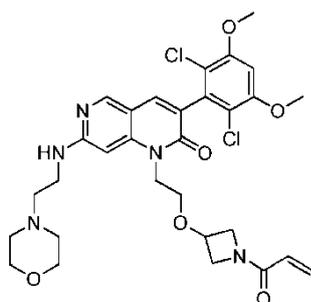
- 5 Síntesis de 1-(2-((1-acriolilazetidino-3-il)oxi)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 142, excepto que se usó 3-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la Etapa 7. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 532,9 (M+1).

Ejemplo 145 (Referencia)

- 10 Síntesis de 1-(2-((1-acriolilazetidino-3-il)oxi)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((2-morfolinoetil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona

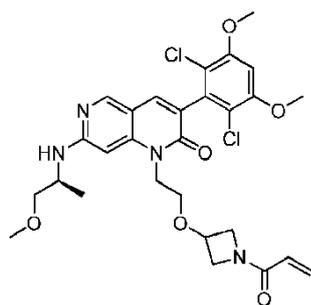


El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 142, excepto que se usó 3-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la Etapa 7 y 2-morfolinoetanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 632,0 (M+1).

- 15 Síntesis de (S)-1-(2-((1-acriolilazetidino-3-il)oxi)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((1-metoxipropan-2-il)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona

Ejemplo 146 (Referencia)

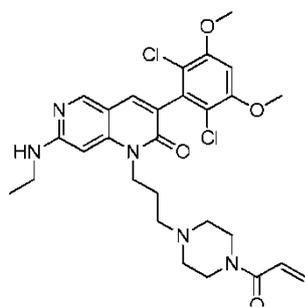
Síntesis de (S)-1-(2-((1-acriolilazetidino-3-il)oxi)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((1-metoxipropan-2-il)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 142, excepto que se usó 3-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la Etapa 7 y (S)-1-metoxipropan-2-amina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 590,9 (M+1).

5 Ejemplo 147 (Referencia)

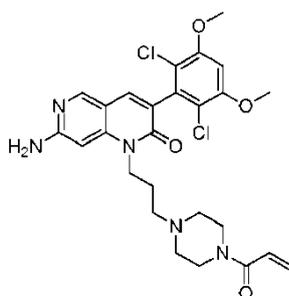
Síntesis de 1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 142, excepto que se usó etanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 574,0 (M+1).

10 Ejemplo 148 (Referencia)

Síntesis de 1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-7-amino-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



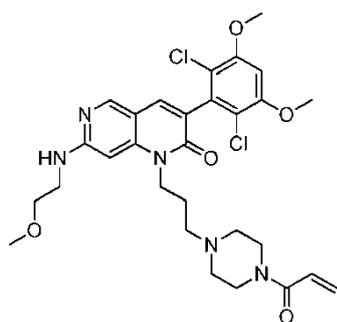
Etapa 1

15 Una mezcla de 4-(3-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (122 mg, 0,2 mmol), difenilmetamina (54 mg, 0,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol), BINAP (12 mg, 0,02 mmol) y t-BuONa (38 mg, 0,4 mmol) en tolueno (4 ml) se agitó a 110 °C durante 4 h en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió luego, se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE: EtOAc = 10: 1) para dar 4-(3-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((difenilmetilene)amino)-2-oxo-1,6-naftiridin-1(2H)-il)propil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 59%) en la forma de un sólido blanco.

20 El compuesto del título se preparó entonces como en el Ejemplo 142, Etapa 9 y 10. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 546,0 (M+1).

Ejemplo 149 (Referencia)

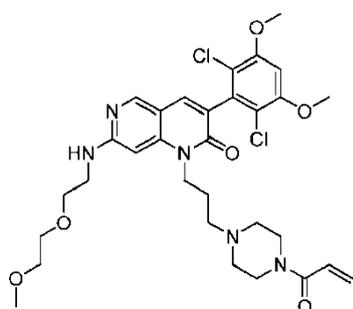
Síntesis de 1-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((2-metoxietil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 142, excepto que se usó 2-metoxietanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 604,0 (M+1).

Ejemplo 150 (Referencia)

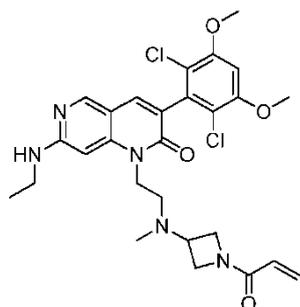
- 5 Síntesis de 1-(3-(4-acriolilpiperazin-1-il)propil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 142, excepto que se usó 2-(2-metoxietoxi)-etanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 648,0 (M+1).

10 Ejemplo 151 (Referencia)

Síntesis de 1-(2-((1-acriolilazetidina-3-il)(metil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



Etapa 1

- 15 A una disolución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 17,4 mmol) y 2-aminoetanol (1,57 g, 26,2 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron AcOH (0,5 ml) y Pd/C (1,0 g, al 10% sobre carbono). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 30: 1) para dar 3-((2-hidroxi)etil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 79%).
- 20

Etapa 2

- A una disolución de 3-((2-hidroxi)etil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 10,6 mmol) y paraformaldehído (1,59 g, 53 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron AcOH (0,5 ml) y Pd/C (1,0 g, al 10% sobre carbono). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó
- 25

por cromatografía (DCM: MeOH = 30: 1) para dar 3-((2-hidroxi)etil)-(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 69,4%).

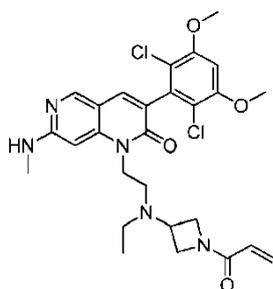
Etapa 3

5 A una disolución de 3-((2-hidroxi)etil)-(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 3,26 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron TEA (658 mg, 6,52 mmol) y MsCl (558 mg, 4,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3-(metil(2-((metilsulfonil)oxi)etil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg, bruto).

10 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 142, comenzando por la Etapa 7, y se usó etanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 559,7 (M+1).

Ejemplo 152 (Referencia)

Síntesis de 1-(2-((1-acrilolilazetidina-3-il)(etil)amino)etil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(etilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



15 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 151, excepto que se usó acetaldehído en la Etapa 2 y metanamina en la Etapa 8. MS (ESI, ion. pos.) m/z: 559,7 (M+1).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

Ensayo de actividad enzimática de la familia FGFR

20 Se utilizó un ensayo de cinasa basado en Caliper (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) para medir la inhibición de la actividad de cinasa de la familia FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4) de un compuesto de Fórmula (III). Se incubaron diluciones en serie de los compuestos de ensayo o bien con FGFR1 recombinante humano (0,5 nM), FGFR2 (0,1 nM, FGFR3 (0,9 nM) o FGFR4 (2 nM), ATP (FGFR1: 100 μM; FGFR2: 75 μM; FGFR3: 120 μM; FGFR4: 250 μM) y un sustrato peptídico fosfoaceptor FAM-KKKKEEYFFF-CONH₂ (1 μM) a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción finalizó luego con EDTA, concentración final 20 mM, y el producto de reacción fosforilado se cuantificó en un calibrador Caliper LabChip 3000. Se calculó el porcentaje de inhibición de cada dilución de compuesto y se calculó la concentración que producía 50% inhibición. Este valor se presenta como la CI₅₀. Los valores de CI₅₀ CI₅₀ (μM) para un número representativo de compuestos de la descripción se exponen a continuación. (* = Ejemplo de referencia)

Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior)	FGFR1 en (μM)	Comp. núm. (ver Tabla de comp. anterior)	FGFR1 en (μM)	Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior)	FGFR1 en (μM)
1	0,0099	15*	0,0007	23	0,0037
2	0,0023	16	0,0004	24	0,004
3*	0,0165	17*	0,0018	25	0,0018
4	0,002	19	0,0003	29	0,0011
5*	0,0878	18	0,0039	30	0,0028
6	0,0006	26	0,0011	23	0,0037

ES 2 689 421 T3

Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior)	FGFR1 en (uM)	Comp. núm. (ver Tabla de comp. anterior)	FGFR1 en (uM)	Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior))	FGFR1 en (uM)
7	0,0001	21	0,0022	24	0,004
8*	0,0017	22	0,0019	31	0,0022
9*	0,0009	20	0,0057	32	0,0008
10*	0,0019	30	0,0028	33	0,001
11	0,0009	27	0,0009	34	0,002
12	0,0014	28	0,0022	35	0,0038
13	0,0006	54	0,0007	36	0,0018
14*	0,0004	55	0,001	37	0,001
40	0,0034	56	0,0007	38	0,0011
41	0,0022	57	0,0014	39	0,0079
42	0,0039	58	0,0018	70*	0,0013
43	0,0048	60	0,0022	71*	0,0017
44	0,0013	61	0,0013	72*	0,0123
45	0,0016	62	0,002	73*	0,0021
46	0,0009	63	0,0012	74*	0,0018
47	0,0052	64	0,0009	75*	0,0011
48	0,0053	65	0,0028	76*	0,0017
49	0,0053	66	3,5101	77*	0,0016
50	0,0123	67	0,0008	78*	0,003
51	0,0016	68	0,001	79*	0,0039
52	0,0033	69*	0,002	80*	0,001
53	0,0018	105*	0,0025	128*	0,0027
82	0,003	106*	0,0015	129*	0,0014
83	0,0011	107*	0,0025	130*	0,0013
85	0,003	108*	0,0044	131*	0,0031
86	0,0027	109*	0,0013	132*	0,0019

ES 2 689 421 T3

Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior)	FGFR1 en (uM)	Comp. núm. (ver Tabla de comp. anterior)	FGFR1 en (uM)	Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior))	FGFR1 en (uM)
87	0,0053	110*	0,0008	133*	0,0029
88*	0,0046	111*	0,0016	134*	0,0033
89*	0,0036	112*	0,0028	135*	0,0014
90*	0,0146	113*	0,0014	136*	0,0035
91*	0,0012	114*	0,0011	137*	0,0021
92*	0,0076	115*	0,0051	138*	0,0054
93*	0,0119	116*	0,0017	139*	0,0038
94*	0,0012	117*	0,0009	140*	0,0023
95*	0,0012	118*	0,0021	141*	0,0017
96*	0,0042	119*	0,0013	142*	0,0012
97*	0,0034	120*	0,0011	143*	0,0027
98*	0,0072	121*	0,0017	144*	0,002
99*	0,0069	122*	0,0021	145*	0,0033
100*	0,0396	123*	0,0022	146*	0,0078
101*	0,0097	124*	0,0018	147*	0,0013
102*	0,0057	125*	0,0011	148*	0,0014
103*	0,0015	126*	0,0042	149*	0,0016
104*	0,0017	127*	0,0015	150*	0,001
153*	0,0007	156*	0,0026	159*	0,0019
154*	0,022	157*	0,0017	160*	0,0019
155*	0,002	158*	0,0015	163	0,0008

Ejemplo 2

Inhibición del crecimiento celular dependiente de FGFR2

Los efectos basados en células de los inhibidores de FGFR se determinaron midiendo la inhibición del crecimiento de líneas celulares dependientes de FGFR. Se usó la línea celular SNU-16 para estos ensayos. Las células SNU-16 se sembraron en una placa de 96 pocillos a 5.000 células por pocillo en medio RPMI 1640 con alto contenido de glucosa con suero bovino fetal al 10% (FBS). Se incubaron las células a 37°C durante 24 horas en 5% CO₂. Se añadieron diluciones de los compuestos a las células, comenzando con una concentración de 30 uM y reduciendo en diluciones por triplicado. La concentración de DMSO final fue 0,1%. El intervalo de concentración se ajustó según fue necesario para los compuestos de distintas potencias. Las células tratadas con los compuestos se incubaron durante 72 horas a 37°C en 5% CO₂. Al final del periodo de incubación de 72 horas, se determinó la viabilidad celular

ES 2 689 421 T3

usando el ensayo de luminiscencia Cell-titer Glo de Promega. Se calculó el porcentaje de inhibición como un porcentaje de viabilidad de células no tratadas. El porcentaje de inhibición se graficó en función de la concentración logarítmica del compuesto. La CI_{50} se calculó luego para cada compuesto usando el software Prism de GraphPad. Los valores de CI_{50} (μM) para un número representativo de compuestos de la descripción se exponen a continuación.

5

Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior)	Valores CI_{50} para SNU16 (μM)	Comp núm. (ver Tabla de comp. anterior)	Valores CI_{50} para SNU16 (μM)	Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior)	Valores CI_{50} para SNU16 (μM)
1	0,0162	25	0,0047	52	0,0069
2	0,0012	27	0,0018	53	0,0047
3*	0,0250	28	0,0025	54	0,0037
4	0,0012	29	0,0187	55	0,0161
5*	0,1686	31	0,0338	56	0,0064
6	0,0026	32	0,0019	57	0,0128
7	0,0033	33	0,0037	58	0,0086
8*	0,0088	34	0,0078	60	0,0083
9*	0,0037	35	0,004	61	0,003
10*	0,0163	36	0,0022	62	0,0067
11	0,0018	37	0,0018	63	0,0074
12	0,0024	38	0,0019	66	>5
13	0,0012			67	0,0049
14*	0,0005	40	0,008	70*	0,0036
15*	0,0035	41	0,008	71*	0,0044
16	0,0027	42	0,0142	73*	0,0095
17*	0,0022	43	0,003	74*	0,0127
18	0,0053	44	0,0037	75*	0,0072
19	0,0015	45	0,0044	80*	0,0034
23	0,004	46	0,0039	82	0,018
24	0,0106	51	0,003	83	0,0026
85	0,0107	107*	0,0083	119*	0,0022
86	0,0274	108*	0,019	120*	0,0013

Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior)	Valores CI ₅₀ para SNU16 (uM)	Comp núm. (ver Tabla de comp. anterior)	Valores CI ₅₀ para SNU16 (uM)	Comp. núm. (ver Tabla de comp. 1 anterior)	Valores CI ₅₀ para SNU16 (uM)
88*	0,008	109*	0,0061	121*	0,0017
89*	0,0048	110*	0,0013	127*	0,0034
91*	0,0036	111*	0,0020	134*	0,0045
94*	0,0042	112*	0,0045	143*	0,007
95*	0,0072	113*	0,0050	144*	0,0021
96*	0,0032	114*	0,0007	145*	0,0032
103*	0,0056	115*	0,0227	146*	0,0066
104*	0,0074	116*	0,001		

Ejemplo 3

Ensayo de actividad basada en células de FGFR1 que emplea células BA/F3 dependientes de IL3

5 Se utilizó un ensayo modificado basado en células para estudiar la potencia de los inhibidores de FGFR1 en un contexto celular. En este sistema, las células Ba/F3 dependientes de IL3 se modificaron para expresar una forma activada del dominio de FGFR1 cinasa. Tras la eliminación de IL3 del medio de cultivo, las células modificadas fueron dependientes de la actividad de la cinasa recombinante para proliferación y supervivencia. En estos estudios, las células Ba/F3 se transformaron por inducción de fusiones TEL usando vectores víricos. Si el compuesto de interés bloqueaba de manera específica la actividad de FGFR1, las células modificadas se sometían a la muerte celular programada. La cantidad de supervivencia de células se cuantificó empleando CellTiter-Glo, un método de viabilidad celular luminiscente consolidado. Los compuestos se evaluaron en múltiples dosis, usando una concentración máxima del compuesto de 5 uM y una serie de diluciones triples a partir de esta concentración.

Ejemplo 4

Modelos de xenoinjerto de tumores para evaluar la eficacia de los inhibidores de FGFR

15 Modelo de tumor gástrico humano:

Se utilizó la línea celular de cáncer gástrico humano SNU-16 para generar un modelo de xenoinjerto a fin de determinar los efectos de un inhibidor de FGFR de la presente descripción (compuesto de ensayo) como tratamiento con un único agente para dirigir el crecimiento del tumor dependiente de FGFR. Se desarrollaron células SNU-16 en cultivo de tejido como se describió en el Ejemplo 2 anterior. Para la inoculación del tumor, se mezclaron aproximadamente 1×10^7 células con Matrigel (1:1) y se implantaron en el flanco trasero de ratones Balb/c nu/nu inmunocomprometidos. Los ratones que portaban los tumores se vigilaron dos veces por semana en dos dimensiones, utilizando un calibrador, y el volumen expresado en mm^3 usando la fórmula: $V = 0,5 \times a \times b^2$ en donde a y b son los diámetros largos y cortos de los tumores, respectivamente. Una vez que el volumen del tumor alcanzó un promedio de 175 mm^3 , los ratones fueron aleatorizados en 3 grupos (n=8-10 por grupo) recibiendo o bien vehículo control (0,5% metil celulosa p/p) o el compuesto de ensayo a 5, 10 o 20 mg/kg dos veces por día por sonda. La administración continuó por 5-21 días durante los cuales se midieron a diario o día por medio los volúmenes de los tumores. Los volúmenes de crecimiento medio del tumor para los compuestos del Ejemplo 61 y del Ejemplo de referencia 80 en las Fig 1 y 2 a continuación, respectivamente, demuestran una fuerte inhibición del crecimiento del tumor (ver Figuras 1 y 2).

Además del estudio de respuesta anti-tumoral, el modelo de xenoinjerto de SNU-16 se usó para acceder a actividad de farmacodinámica *in vivo* de un compuesto de la descripción. La inhibición de la vía de FGFR se evaluó por detección de actividad de autofosforilación de FGFR. Una vez que los tumores alcanzaron aproximadamente 300 mm^3 , los ratones que portaban el tumor (n=4 por grupo) recibieron dosis de 15 mg/kg. Se tomaron las muestras del tumor 8 h o 12 h después de la última administración de la dosis. Los resultados de la actividad de autofosforilación de FGFR en las muestras de tumor indicaron que los compuestos del Ejemplo de referencia #14 y del Ejemplo #38 inhibieron de manera significativa la fosforilación de FGFR a las 8 h y que el efecto inhibidor de p-FGFR podría durar

por lo menos 12 h para el compuesto del Ejemplo de referencia #14 de tumores tratados con 15 mg/kg (ver Figura 3).

Modelo de tumor de vejiga humano:

5 Se usó un modelo de tumor de vejiga humano RT4 para determinar el efecto de un inhibidor de FGFR de la presente descripción (compuesto de ensayo) como un único agente en cáncer de vejiga humano. Cada ratón fue inoculado subcutáneamente en la parte superior derecha del lomo con células tumorales RT4 (1×10^7) mezcladas con Matrigel en una relación 1:1. Los tratamientos comenzaron el día 7 posterior a la inoculación del tumor. Los animales fueron aleatorizados en 5 grupos de tratamiento (n=7 por grupo). El Grupo 1 recibió vehículo control (0,5% metilcelulosa). El Grupo 2 recibió 5 mg/kg; el Grupo 3 recibió 10 mg/kg dos veces por día, el Grupo 4 recibió 12,5 mg/kg dos veces por día y el Grupo 5 recibió 15 mg/kg dos veces por día del compuesto de ensayo. Los animales recibieron el compuesto por sonda oral. Se observó que el tamaño promedio del tumor del grupo tratado con el vehículo (Grupo 1) alcanzó 535 mm^3 el día 29 después de la inoculación del tumor. El tratamiento con 15 mg/kg del compuesto produjo actividad antitumoral significativa e indujo la regresión del tumor (TR=-5,1%); el tamaño promedio del tumor fue 116 mm^3 (valor TGI = 78%). El tratamiento con el compuesto a 12,5 mg/kg, 10 mg/kg y 15 mg/kg produjo actividades antitumorales significativas; los tamaños promedio de los tumores fueron 126 mm^3 , 189 mm^3 y 217 mm^3 (valor TGI = 77%, 65% y 60%, respectivamente).

Ejemplo 5

Recuperación de la actividad de cinasa tras diálisis

20 Los métodos experimentales estándar para establecer la inhibición irreversible se conocen en la técnica. La diálisis de proteínas es uno de dichos métodos. Una disolución que contiene proteína cinasa que es inhibida por un compuesto de la presente descripción se somete a diálisis extensa para establecer si el inhibidor de cinasa es irreversible. La recuperación parcial o completa de la actividad de la proteína cinasa con el transcurso del tiempo durante la diálisis es indicativa de reversibilidad.

Método:

25 Un compuesto de la presente descripción y/o su sal farmacéuticamente aceptable descrita en este documento (50 nM) se añadió a una disolución de FGFR1 proteína cinasa (2 nM) en un tampón que contenía HEPES 50 mM pH 7,5, 0,1% albúmina de suero bovino, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitól 1 mM y 0,01% Triton X-100. La diálisis tuvo lugar a 22 °C durante 1 día, 2 días y 3 días con un cambio del tampón de diálisis dos veces diarias. Se extrajeron alícuotas de los casetes de diálisis y se analizaron para actividad de FGFR1 cinasa usando el sistema Caliper LabChip 3000. Para el compuesto del Ejemplo 6 sintético, la actividad enzimática de la cinasa no retornó tras la diálisis.

Ejemplo 6

Irreversibilidad de unión

35 El siguiente planteamiento se desarrolló para diferenciar compuestos que forman enlaces covalentes irreversibles con sus dianas de compuestos que se unen de manera reversible. Las reacciones se prepararon con la diana de la proteína FGFR1 en una concentración mayor (2 μM) que los compuestos de interés (0,6 μM). Los compuestos irreversibles y reversibles unidos a la diana se consumieron de la disolución. Las reacciones se trataron luego con tripsina (hasta una concentración final de 0,6 mg/ml), perturbando el correcto plegado de la diana. Se descubrió que la digestión de tripsina retorna los compuestos reversibles a la disolución debido a la disociación de la diana mientras que los compuestos covalentes irreversibles permanecieron unidos a la diana. La concentración del compuesto en disolución se evaluó tanto antes como después de la digestión de tripsina usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) acoplada a espectrometría de masas en tándem. A los compuestos que eran inhibidores covalentes irreversibles de FGFR se les redujo el volumen de la disolución en el estado perturbado, indicando que eran irreversibles.

45 Ejemplo 7

Análisis espectral de masas

50 Una proteína cinasa que es inhibida por un inhibidor de cinasa irreversible de la presente invención (p. ej., un compuesto de Fórmula I) puede someterse a un análisis espectral de masas para evaluar la formación de aductos covalentes irreversibles. Los métodos analíticos adecuados para examinar proteína completa intacta o fragmentos de péptidos generados tras la escisión triptica de la proteína cinasa se conocen en general en la técnica (ver Lipton, Mary S., Ljiljana, Pasa-Tolic, Eds. Mass Spectrometry of Proteins and Peptides, Methods and Protocols, segunda edición. Humana Press. 2009). Dichos métodos identifican aductos de proteína covalentes irreversibles observando un pico de masas que corresponde a la masa de una muestra control más la masa de un aducto irreversible. Ambos métodos se describen a continuación.

Método A:

Análisis espectral de masas de cinasa total intacta

Método: Una proteína cinasa (5 uM) se incubó con el inhibidor de cinasa irreversible (25-100 uM, 5-20 equiv) durante 1 h a temperatura ambiente en tampón (Hepes 20 mM [pH 8,0], NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM). Se prepara también una muestra control que no tiene la adición del inhibidor de cinasa irreversible. La reacción cesa por adición de un volumen equivalente de ácido fórmico al 0,4%, y las muestras se analizan por cromatografía de líquidos (columna de proteínas Microtrap C18 [Michrom Bioresources], 5% MeCN, 0,2% ácido fórmico, 0,25 ml/min; eluyendo con 95% MeCN, 0,2% ácido fórmico) y espectrometría de masas ESI en línea (LCT Premier, Waters). Las masas moleculares de la proteína cinasa y cualquier aducto se pueden determinar con el software de deconvolución MassLinx. (ver solicitud de patente WO2014 011900, y documento PCT/US2010/048916)

Resultados: El análisis de espectrometría de masas intactas de alta resolución de una cinasa que se inhibe con un inhibidor de cinasa irreversible revelará un espectro que contiene un nuevo pico (p. ej., un pico no presente en la muestra control sin inhibidor) en el espectro de masas correspondiente a la masa molecular de la cinasa más la masa molecular del inhibidor de cinasa irreversible. En función de este experimento, un aducto de proteínas irreversible será obvio para el experto en la técnica. Método B:

Análisis espectral de masas de digesto triptico de cinasa

Método: Se incubó una proteína (10-100 pmoles) con el inhibidor de cinasa reversible (100-1000 pmoles, 10 equiv) durante 3 horas antes de la digestión triptica. Se puede usar yodoacetamida como el agente alquilante después de la incubación del compuesto. Se prepara también una muestra control que no tiene la adición del inhibidor de cinasa irreversible. Para digestos tripticos se diluye una alícuota de 1 ul (3,3 pmoles) con 10 ul de 0,1% TFA antes de micro C18 Zip Tipping directamente a la diana MALDI usando ácido alfa ciano-4-hidroxi cinámico como la matriz de desorción (5 mg/mol en 0,1% TFA:Acetonitrilo 50:50) o ácido sinapínico como la matriz de desorción (10 mg/mol en 0,1% TFA:Acetonitrilo 50:50). (ver PCT/US2010/048916)

Resultados: El análisis de espectrometría de masas de alta resolución de los fragmentos tripticos de una cinasa que se inhibe con un inhibidor de cinasa irreversible revelará un espectro que contiene péptidos modificados que no están presentes en la muestra control. En función de este experimento, los aductos de proteínas irreversibles serán obvios para el experto en la técnica. Asimismo, en base a la masa exacta y al patrón de fragmentación MS-MS, puede determinarse la secuencia del péptido modificado, definiendo así el residuo cisteína que es el sitio de modificación covalente.

Ejemplo 8

Potencia de compuestos en células

Ensayo de actividad basada en células FGFR utilizando células HUVEC

Los datos del presente documento demuestran el uso de células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) para determinar la potencia del compuesto para la actividad de la vía FGFR. La actividad de cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), efectores de la vía FGFR, se utilizó para crear un ensayo dirigido a FGFR a fin de determinar la potencia del compuesto. Los efectos basados en células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) de los inhibidores de FGFR se determinaron midiendo la inhibición de los compuestos en la activación de cinasas MAP inducida por FGF, (fosforilación de p44 y p42 MAP cinasa o fosfo -Erk1/2) utilizando el kit PerkinElmer pERK SureFire. Se sembraron aproximadamente 30.000 HUVEC por pocillo en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 37°C durante la noche. Las células se incubaron en medio HUVEC recomendado con 10% suero bovino fetal (Las células se incubaron a 37°C durante 24 horas en 5% CO₂). Después de 24 h, el medio se eliminó y se reemplazó con medio libre de suero durante 1 hora antes del tratamiento con el compuesto. Las diluciones del compuesto se añadieron a las células, comenzando con una concentración de 1 uM y disminuyendo en diluciones por triplicado hasta una concentración final de 0,05 nM. Las células tratadas con los compuestos de la presente descripción se incubaron durante 1 hora a 37 °C en 5% CO₂. Al final del periodo de incubación de 1 h, las células fueron estimuladas con 50 ng/ml de FGF2 durante 10 minutos. La reacción cesó con 100 ul de PBS enfriado con hielo y lavando una vez con PBS frío. Después del lavado, las células se lisaron con 50 ul de 1x tampón de lisis del kit pERK SureFire (Perkin Elmer). Los lisados se incubaron en una mezcla de reacción pERK SureFire por un total de 4 horas. Al final del periodo de incubación, la actividad de pERK se midió usando una lectora de múltiples etiquetas Envision (Perkin Elmer). Las señales en bruto para actividad de pERK se utilizaron para calcular el valor de inhibición CI₅₀ en función de la concentración logarítmica del compuesto para cada compuesto usando el software Prism de GraphPad. Los valores CI₅₀ para un núm. representativo de compuestos de la descripción se exponen a continuación.

ES 2 689 421 T3

Comp. núm. (ver Tabla 1 de comp. anterior)	HUVEC	Comp. núm. (ver Tabla de comp. anterior)	HUVEC	Comp. núm. (ver Tabla 1 de comp. anterior)	HUVEC
2	0,0115	25	0,0076	51	0,0033
4	0,0114	27	0,0024	53	0,005
6	0,0011	28	0,0019	54	0,0025
7	0,0030	30	0,0043	55	0,0026
8*	0,0347	32	0,0015	61	0,0022
9*	0,0063	33	0,0041	62	0,0055
10*	0,0134	34	0,0056	63	0,0027
11	0,0017	35	0,004	68	0,001
12	0,0032	36	0,001	70*	0,0044
14*	0,0008	37	0,001	71*	0,0048
15*	0,0056	38	0,0023	73*	0,0054
16	0,0015	40	0,0124	74*	
17*	0,0078	41	0,005	75*	0,0027
19	0,0024	43	0,0277	80*	0,001
18	0,0165	44	0,0037	82	0,0022
23	0,0046	45	0,0063	83	0,0024
24	0,0029	46	0,0034		
88*	0,0063	94*	0,0034	112*	0,0018
89*	0,004	95*	0,0232	113*	0,0035
90*	0,0155	107*	0,0097	114*	0,0013
91*	0,0033	108*	0,0064	115*	0,0182
92*	0,0337	110*	0,0033	127*	0,0041
93*	0,1066	111*	0,0014		

Ejemplo 9

Determinación del tiempo de residencia fármaco-cinasa para FGFR1

El siguiente es un protocolo para distinguir si un compuesto y/o su sal farmacéuticamente aceptable descrito en la presente invención exhibe un índice de disociación lenta o no existente de FGFR1, como ocurriría típicamente si se formara un enlace covalente irreversible entre el compuesto y la diana. La lectura para disociación lenta o no existente es la capacidad del compuesto de interés de bloquear la unión de una molécula marcadora fluorescente de gran afinidad al sitio activo de cinasa, como se detecta usando la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo (TR-FRET). El experimento se llevó a cabo en un tampón que consistía en HEPES 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01% Triton X-100 y EGTA 1 mM.

El primer paso del procedimiento fue la incubación de FGFR1 500 nM (Invitrogen Cat. #PV3146) con 1,5 uM de un compuesto de la presente descripción durante 60 minutos en un volumen de 10 ul. La mezcla se diluyó luego 40 veces mezclando 2 ul FGFR1/compuesto con 78 ul tampón. Un volumen de 10 ul de la disolución de cinasa/compuesto diluida se añadió luego a un pocillo de una placa de 384 pocillos de volumen pequeño (como Greiner Cat. #784076). Con el fin de sondear la reversibilidad de la interacción de unión cinasa-compuesto, se preparó una disolución de competición que contenía tanto un marcador fluorescente de gran afinidad como un anticuerpo acoplado a europio. Para FGFR1, la disolución de competición contenía 8 uM del marcador Tracer 236 (Invitrogen Cat. #PV5592), que es un ligando patentado de gran afinidad hacia FGFR1 acoplado al fluoróforo AlexaFluor 647. La disolución de competición también contenía 80 nM de un anticuerpo anti-poli-histidina acoplado a europio (Invitrogen Cat. #PV5596) diseñado para unirse a la marca de purificación de poli-histidina y FGFR1.

Después de la adición de 10 ul de la disolución de competición a la placa Greiner, la mezcla se incubó durante una hora o más para dejar tiempo para la disociación de inhibidores no covalentes y la unión del marcador de gran afinidad. Se esperaba que los inhibidores covalentes de disociación lenta bloquearan la unión del marcador mientras que los inhibidores no covalentes de rápida disociación no lo hicieran. La unión del marcador a FGFR1 se detectó usando TR-FRET entre el resto de europio del anticuerpo anti-histidina y el grupo del marcador 236, AlexaFluor 647. La unión se evaluó usando un instrumento Perkin Elmer Envision (Modelo 2101) equipado con filtros y espejos compatibles con los experimentos TR-FRET de tipo LANCE. Los datos se graficaron como el porcentaje de señal obtenida en ausencia de un compuesto. La señal de fondo se obtuvo por omisión de FGFR1 de la reacción. Resultados: se evitó típicamente la unión del marcador por un compuesto de la presente descripción y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplo 10

Durabilidad de unión en las células

Además de la durabilidad de la unión de los inhibidores irreversibles a FGFR a proteína recombinante, la durabilidad se puede evaluar en células que contienen FGFR. Un sistema para ensayar la durabilidad de la unión en células implicó tratar células de carcinoma gástrico SNU16 que habían sido incubadas con el inhibidor de síntesis de proteínas cicloheximida a 5 ug/ml con el compuesto por un periodo de tiempo adecuado para que ocurriera la unión completa (p. ej., una hora), seguido de extracción del compuesto del medio de cultivo celular lavando abundantemente. 4 horas después de extraer el compuesto, las células SNU16 que contenían FGFR2 se examinaron para ocupación de FGFR2 del compuesto de ensayo usando una sonda de ocupación de fluorescencia específica de FGFR o vigilando una lectura más debajo de la señalización de FGFR tal como phosphoFGFR o phosphoERK. La durabilidad celular 4 h después del lavado fue una propiedad de la unión covalente irreversible de los inhibidores a FGFR2 en las células SNU16.

Ejemplos de formulación

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente descripción.

Formulación de comprimidos

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se comprimen para formar comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido
	mg
compuesto de la presente descripción	400
almidón de maíz	50

ES 2 689 421 T3

Ingrediente	Cantidad por comprimido
	mg
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

Formulación de cápsulas

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan a una cápsula de gelatina dura.

Ingrediente	Cantidad por cápsula
	mg
compuesto de la presente descripción	200
lactosa deshidratada	148
estearato de magnesio	2

5

Formulación inyectable

El compuesto de la descripción (p. ej., compuesto 1) en 2% HPMC, 1% Tween 80 en agua DI, pH 2,2 con MSA, c.s. hasta por lo menos 20 mg/ml

Composición de inhalación

- 10 Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación se mezclan 20 mg de un compuesto de la presente invención con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de 0,9% de disolución de cloruro de sodio. La mezcla se incorpora a una unidad de administración por inhalación, como un nebulizador, que es adecuada para administración por inhalación.

Composición en gel tópica

- 15 Para preparar una composición farmacéutica tópica en gel se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente invención con 1,75 g de hidroxipropil celulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de isopropil miristato y 100 ml de alcohol purificado USP. La mezcla en gel resultante se incorpora luego en recipientes, como tubos, que son adecuados para administración tópica.

Composición en disolución oftálmica

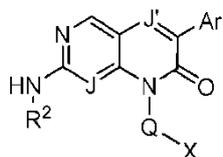
- 20 Para preparar una composición farmacéutica en disolución oftálmica se mezclan 100 mg de un compuesto descrito en la presente invención con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtran usando un filtro de 0,2 micrómetros. La disolución isotónica resultante se incorpora luego a unidades de administración oftálmicas, como envases con gotas oculares, que son adecuados para administración oftálmica.

Disolución para atomización nasal

- 25 Para preparar una disolución farmacéutica para atomización nasal se mezclan 10 g de un compuesto descrito en la presente invención con 30 ml de una disolución tampón de fosfato 0,05M (pH 4,4). La disolución se dispone en un administrador nasal diseñado para administrar 100 ul de aerosol en cada aplicación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III):



(III)

y/o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

5 J es N;

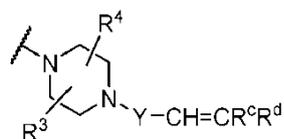
J' es CR¹ en donde R¹ es hidrógeno;

Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano;

10 R² es hidrógeno, alquilo, alquilino, acilo, alcoxycarbonilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido con amino, alquilamino, dialquilamino o hidroxilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquioxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo (en donde heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), heterociclilalquilo (en donde el anillo heterociclilo en heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo, acilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido), aralquilo, heteroaralquilo, fenilo o heteroarilo (en donde el anillo fenilo en aralquilo, el anillo heteroarilo en heteroaralquilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes en donde dos de los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi y ciano, y uno de los sustituyentes opcionales es alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido); y

Q es alquileno o alquileno sustituido; y

X es un grupo de fórmula (a):



(a)

25 en donde:

R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o halo; y

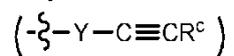
R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o halo;

Y es -CO- o -SO₂-;

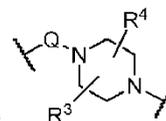
30 R^c es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; y

R^d es hidrógeno o alquilo; o

R^d y el átomo de hidrógeno en el carbono unido al grupo Y pueden formar un enlace para dar un triple enlace

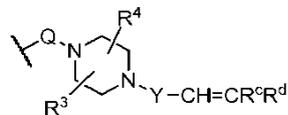


2. El compuesto según la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Q es n-propileno.

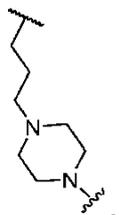


35 3. El compuesto según la reivindicación 2 o sal farmacéuticamente aceptable, en donde

en -Q-X de fórmula



es



- 5 4. El compuesto según la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R² es hidrógeno, alquilo, alquinilo, acilo, alcocarbonilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alcóxialcoxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fenilo o heteroarilo.
5. El compuesto según la reivindicación 4 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R² es hidrógeno, alquilo, o alquinilo.
- 10 6. El compuesto según la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxi y halo.
7. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 6, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Ar es 3-metoxifenilo, 2-halo-3-metoxifenilo, 2-halo-5-metoxifenilo, 2-halo-3,5-dimetoxifenilo, 2,6-dihalo-3,5-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-halofenilo o 2,6-dihalofenilo.
- 15 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Ar es 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-clorofenilo o 2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenilo.
9. El compuesto según la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable en donde Y es -CO- y R^c y R^d son hidrógeno.
- 20 10. El compuesto según la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde Y es -CO-, R^c es alquilo y R^d es hidrógeno.
11. El compuesto según la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^d y el átomo de hidrógeno en el carbono unido al grupo Y forman un enlace para dar un triple enlace.
12. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

Comp. núm.	Nombres
1	8-(2-(4-acriloilpiperazin-1-il)etil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
2	8-(2-(4-acriloilpiperazin-1-il)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
4	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
6	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
7	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
11	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(etilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
12	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
13	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-etil)amino)pirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
16	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(isopropilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
18	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
19	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
20	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(prop-2-in-1-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
21	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
22	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-hidroxi-etil)amino)pirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
23	8-(3-((2R,6S)-4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
24	8-(3-((3S,5R)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
25	8-(3-((3S,5R)-4-acriloil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
26	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
27	8-((1-((4-acriloilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
28	8-((1-((4-acriloilpiperazin-1-il)metil)ciclopropil)metil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
29	8-(3-((2R,6S)-4-acriloil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
30	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
31	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
32	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
33	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
34	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(piridin-2-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
35	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2-difluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
36	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
37	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
38	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
39	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-isopropoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
40	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
41	(R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
42	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
43	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
44	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2-difluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
45	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
46	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-isopropoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
47	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
48	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-metoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
49	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-etoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ES 2 689 421 T3

Comp. núm.	Nombres
50	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1,3-dimetoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
51	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
52	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
53	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-etoxietil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
54	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
55	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
56	(R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
57	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1,3-dimetoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
58	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
59	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
60	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
61	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
62	N-(8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)acetamida;
63	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
64	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
65	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
66	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(oxetan-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
67	(R)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

Comp. núm.	Nombres
68	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
81	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
82	(8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamato de metilo;
83	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
84	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
85	(S)-8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-((1-etoxipropan-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
86	(E)-8-(3-(4-(but-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
87	(E)-2-amino-8-(3-(4-(but-2-enoil)piperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
163	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; y
164	8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-aminopirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

o su isómero E o Z individual;

y/o su sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de los compuestos anteriores.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde el compuesto se selecciona entre:

8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

5 8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3-hidroxi-5-metoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; o

8-(3-(4-acriloilpiperazin-1-il)propil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y/o su sal farmacéuticamente aceptable; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en un método para inhibir FGFR en un paciente que lo necesita.

15 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, en donde dicha composición se administra opcionalmente en combinación con por lo menos otro agente antineoplásico,

20 y en donde el cáncer es cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer endometrial, cáncer gástrico, cáncer cervicouterino, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales, cáncer de ovario, cáncer de esófago, melanoma, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de cabeza y

cuello, colangiosarcoma, glioma, colangiocarcinoma, síndrome mieloproliferativo 8,11, trastornos mieloproliferativos que implican translocaciones/fusiones FGFR, rabdomiosarcoma alveolar, tumores rabdoideos malignos, glioblastoma, vejiga invasiva muscular o cáncer renal o cáncer de próstata.

FIG. 1

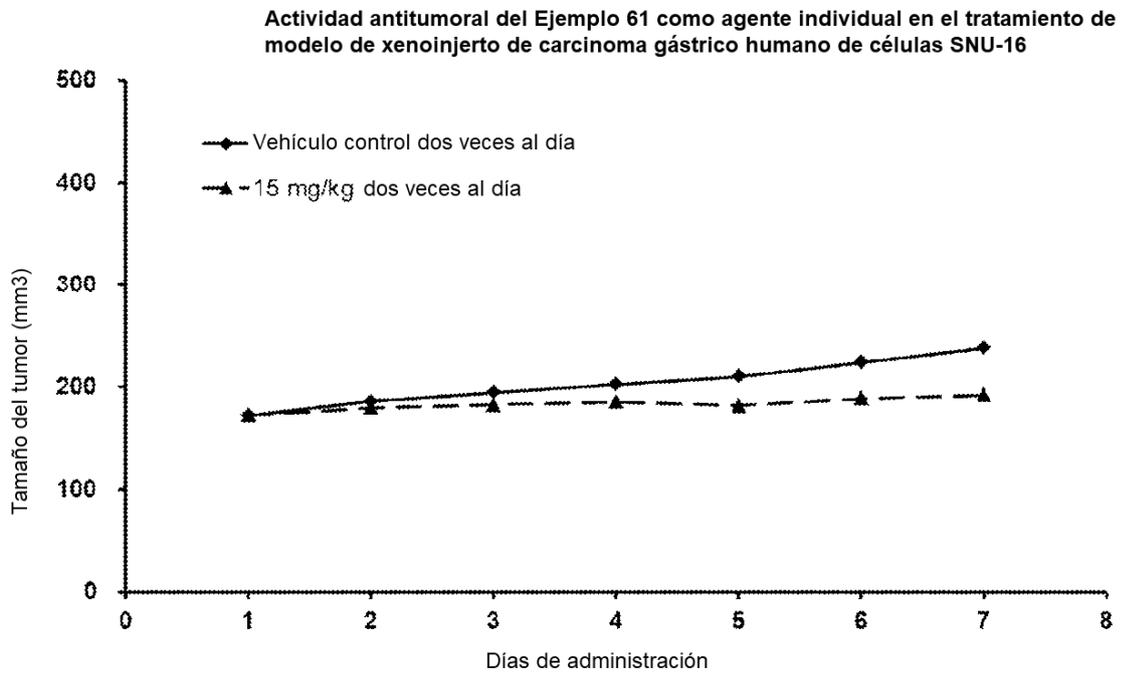


FIG. 2

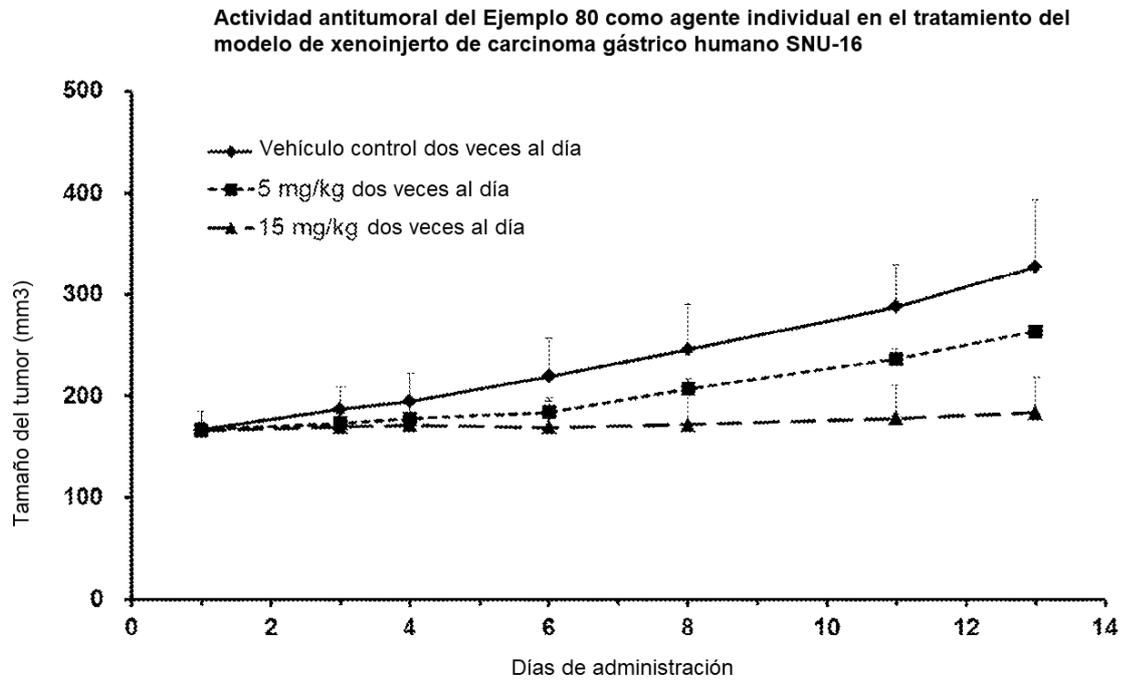


FIG. 3

Actividad inhibidora del Ejemplo 14 y el Ejemplo 38 para autofosforilación de FGFR en el modelo de xenoinjerto de carcinoma gástrico humano SNU-16

