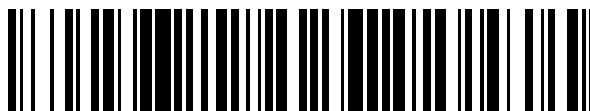


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 305**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2014** **PCT/US2014/061455**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015** **WO15061247**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2014** **E 14799584 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019** **EP 3060550**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo como inhibidores de BTK y sus usos**

30 Prioridad:

21.10.2013 US 201361893613 P

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

13.02.2020

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**QIU, HUI;
CALDWELL, RICHARD D.;
NEAGU, CONSTANTIN;
MOCHALKIN, IGOR;
LIU-BUJALSKI, LESLEY;
JONES, REINALDO;
TATE, DEVON;
JOHNSON, THERESA L. y
GARDBERG, ANNA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 742 305 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroarilo como inhibidores de BTK y sus usos

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de piridina, pirimidina, pirazina y piridazina que son útiles como inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la presente invención y dichas composiciones para su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

- 10 Las proteínas cinasas constituyen una de las familias más grandes de las enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización diferentes añadiendo grupos fosfato a proteínas (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829). Específicamente, las tirosina cinasas fosforilan proteínas sobre el resto fenólico de restos de tirosina. La familia de las tirosina cinasas incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración y la diferenciación celular. La actividad anormal de cinasas participa en una variedad de enfermedades humanas que incluyen cánceres, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Puesto que las proteínas cinasas se encuentran entre los
15 reguladores clave de la señalización de células, proporcionan una diana para modular la función celular con pequeños inhibidores moleculares de cinasas y así hacen de buenas dianas de fármaco. Además del tratamiento de procesos de enfermedad mediados por cinasa, también son útiles inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de cinasas para la investigación de procesos de señalización de células e identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

- 20 Existe buena evidencia de que los linfocitos B desempeñan una función clave en la patogénesis de la enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. Los terapéuticos basados en proteína que agotan los linfocitos B tales como Rituxan son eficaces contra enfermedades inflamatorias accionadas por autoanticuerpos tales como la artritis reumatoide (Rastetter et al. Annu Rev Med 2004 55:477). Por tanto, los inhibidores de las proteínas cinasas que desempeñan una función en la activación de linfocitos B deben ser terapéuticos útiles para la patología de enfermedad mediada por linfocitos B, tal como la producción de autoanticuerpos.

- La señalización mediante el receptor de linfocitos B (BCR) controla una variedad de respuestas de linfocito B que incluyen proliferación y diferenciación en células productoras de anticuerpos maduros. El BCR es un punto regulador clave para la actividad de linfocitos B y la señalización aberrante puede causar la proliferación desregulada de linfocitos B y la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La tirosina cinasa de Bruton (BTK) es una cinasa asociada a no BCR que es proximal a la membrana e inmediatamente aguas abajo de BCR. Se ha mostrado que la ausencia de BTK bloquea la señalización de BCR y, por tanto, la inhibición de BTK podría ser un enfoque terapéutico útil para bloquear los procesos de enfermedad mediados por linfocitos B. Por tanto, se ha informado que BTK desempeña una función en la apoptosis (Islam y Smith Immunol. Rev. 2000 178:49) y así los inhibidores de BTK serían útiles para el tratamiento de ciertos
35 linfomas de linfocitos B y leucemias (Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201:1837).

- BTK es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas, y se ha mostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de linfocitos B y la activación y supervivencia de linfocitos B maduros (Khan et al. Immunity 1995 3:283; Ellmeier et al. J. Exp. Med. 2000 192:1611). La mutación de BTK en seres humanos conduce a la afección agammaglobulinemia ligada a X (XLA) (revisado en Rosen et al. New Eng. J. Med. 1995 333:431 y Lindvall et al. Immunol. Rev. 2005 203:200). Estos pacientes son inmunodeprimidos y muestran maduración alterada de los linfocitos B, niveles reducidos de inmunoglobulina y linfocitos B periféricos, respuestas inmunitarias reducidas independientes de linfocitos T, así como estimulación atenuada de la movilización del calcio tras BCR.

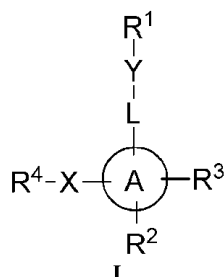
- La evidencia de una función para BTK en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias también ha sido proporcionada por los modelos de ratón deficiente en BTK. En modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (LES), los ratones deficientes en BTK muestran una marcada mejora de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en BTK son resistentes a artritis inducida por colágeno (Jansson y Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Un inhibidor de BTK selectivo ha demostrado eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis de ratón (Z. Pan et al., Chem. Med Chem. 2007 2:58-61).

- 45 BTK también se expresa por células distintas de linfocitos B que pueden estar implicadas en procesos de enfermedad. BTK es un componente clave de la señalización de Fc-gamma en células mieloides. Por ejemplo, BTK se expresa por mastocitos y mastocitos derivados de médula ósea deficientes en BTK muestran alteración de la desgranulación inducida por antígenos (Iwaki et al. J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Esto muestra que BTK podría ser útil para tratar respuestas patológicas de mastocitos tales como alergia y asma. También los monocitos de pacientes con XLA, en los que está ausente actividad de BTK, muestran producción reducida de TNF alfa tras la

estimulación (Horwood et al. J Exp Med 197:1603, 2003). Por tanto, la inflamación mediada por TNF alfa se podría modular por inhibidores moleculares pequeños de BTK.

Sumario de la invención

- 5 Ahora se ha encontrado que compuestos individuales de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, son eficaces como inhibidores de BTK. Dichos compuestos se cubren por la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y y L , es como se define y describe en realizaciones en el presente documento.

- 10 Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados a BTK. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen los descritos en el presente documento.

Descripción detallada de ciertas realizaciones

1. Descripción general de los compuestos de la invención

- 15 En ciertos aspectos, la presente invención desvela inhibidores de BTK. En algunas realizaciones, dichos compuestos incluyen los de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que cada variable es como se define y describe en el presente documento. La materia presentemente reivindicada se refiere a la definición de las reivindicaciones; solo sirve para fines informativos toda divulgación que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones.

20 2. Compuestos y definiciones

- Los compuestos de la presente divulgación incluyen los descritos generalmente anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se deben aplicar las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión de CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001. El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, cadena de hidrocarburo sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también se denomina en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3 - C_6 monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos a modo de ejemplo son grupos alquilo C_1 - C_8 , alquenilo C_2 - C_8 , alquinilo C_2 - C_8 lineales o ramificados, sin sustituir, y sus híbridos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado. Los grupos alquilo inferior a modo de ejemplo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *tert*-butilo.

El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituable de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en el presente documento, el término "cadena de hidrocarburo C₁₋₈ (o C₁₋₆) bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas bivalentes de alquileo, alquenileno y alquinileno que son lineales o ramificadas, como se define en el presente documento.

El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en la que n es un número entero positivo, preferentemente desde 1 hasta 6, desde 1 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 1 hasta 2, o desde 2 hasta 3. Una cadena de alquileo sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o átomos de hidrógeno del metileno se sustituyen por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos más adelante para un grupo alifático sustituido.

El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos más adelante para un grupo alifático sustituido.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" se usa indistintamente con el término "anillo de arilo". En ciertas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos. Los grupos arilo a modo de ejemplo son fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo, y similares, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes. También está incluido dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático se condensa con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo", o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos de anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, desde uno hasta cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos de arilo, cicloalifáticos, o de heterociclilo, donde el radical o punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo es opcionalmente mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" se usa indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo.

Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico estable monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros que está o bien saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ⁺NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono dando como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo de heterociclilo está condensado con uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está sobre el anillo de heterociclilo. Un grupo heterociclilo es opcionalmente mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las porciones de alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" pretende englobar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos de arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en el presente documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen los derivados de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando convenga, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior-sulfonato y arilsulfonato.

A menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca de otro modo, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Además, a menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un átomo enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente invención. En algunas realizaciones, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.

Se tiene además la finalidad que un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto se han sustituido por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que se diferencia de la masa atómica o número másico del átomo que normalmente ocurre naturalmente. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente comercialmente disponibles y que se pueden incorporar en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por

ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier que contenga uno o más de los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos tiene la finalidad de ser parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I según la reivindicación 1 se puede usar de varias formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I según la reivindicación 1 en el que se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de medicamentos y/o sustratos en los tejidos. Son particularmente estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), debido a la simple preparación y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en un aumento de la semivida *in vivo* o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I según la reivindicación 1 se puede preparar normalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los de esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparaciones en el presente texto, sustituyendo un reactante marcado con no isótopo por un reactante marcado con isótopo fácilmente disponible.

También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto a modo de efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad para una reacción química que resulta de intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez se provoca por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente da como resultado una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y así provoca una reducción en la velocidad en la rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si ocurre la rotura del enlace en o en la proximidad de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, se pueden alterar sustancialmente las relaciones de distribución de productos. Para una explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son normales las diferencias de velocidad de $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 que es susceptible a oxidación, se puede modificar drásticamente el perfil de este compuesto *in vivo* y da como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica es capaz de optimizar parámetros farmacocinéticos mientras que retengan propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles a metabolismo oxidativo. Los ensayos *in vitro* de microsomas del hígado actualmente disponibles proporcionan valiosa información sobre la evolución del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I según la reivindicación 1 con estabilidad mejorada mediante resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Así se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida *in vivo* ($t/2$), concentración al efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva de respuesta a dosis (ABC), y F; y en términos de eliminación reducida, dosis y costes de materiales.

Lo siguiente está previsto para ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 que tiene múltiples posibles sitios de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos bencílicos de hidrógeno y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno están sustituidas por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayoría o todos de estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al que ha mejorado la mejora en resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto parental se puede prolongar hasta 100 % como resulta del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

También se puede usar el intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida para disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico mediante escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), se puede asumir razonablemente que el análogo deuterado disminuirá enormemente o eliminará la producción del metabolito no deseado, aunque la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Se puede encontrar información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio deuterio-hidrógeno, por ejemplo, en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

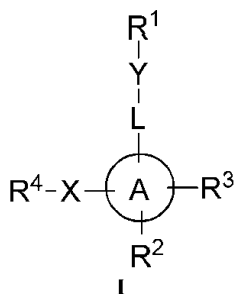
Como se usa en el presente documento, el término "modulador" se define como un compuesto que se une a y /o inhibe la diana con afinidad medible. En ciertas realizaciones, un modulador tiene una CI_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, o menos de aproximadamente 10 nM.

Los términos "afinidad medible" e "inhibir de forma medible", como se usan en el presente documento, significa un cambio medible en la actividad de BTK entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o su composición, y BTK, y una muestra equivalente que comprende BTK, en ausencia de dicho compuesto, o su composición.

- 5 Las combinaciones de sustituyentes y variables concebidas por la presente invención son solo las que dan como resultado formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente como para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).
- 10 La relación de un listado de grupos químicos en cualquier definición de a variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos listados. La relación de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o sus porciones.

3. Descripción de compuestos a modo de ejemplo

- 15 Según un aspecto, la presente invención desvela compuestos individuales según la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I,



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- 20 el anillo A es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 nitrógenos, seleccionados de piridina, pirazina, piridazina y pirimidina;

R² se selecciona de -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o

-N(R)₂;

- 25 R³ se selecciona de -R, halógeno, -haloalquilo, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, o -N(R)₂;

en la que al menos uno de R² o R³ es -C(O)N(R)₂, o CN;

- 30 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

- 35 dos grupos R en el mismo átomo se toman conjuntamente con el átomo al que están unidos para formar un arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

- 40 L es un grupo divalente seleccionado de alifático C₁₋₆, arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

5 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o L es un grupo divalente seleccionado de alifático C₁₋₆-arilo C₃₋₁₀, anillo carbocíclico alifático C₁₋₆ de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, anillo heterocíclico alifático C₁₋₆ de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y un anillo de heteroarilo monocíclico alifático C₁₋₆ de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

Y es O, S, SO₂, SO, C(O), CO₂, C(O)N(R), -NRC(O), -NRC(O)N(R), -NRSO₂ o N(R); o Y está ausente;

10 R¹ es alifático C₁₋₆, arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

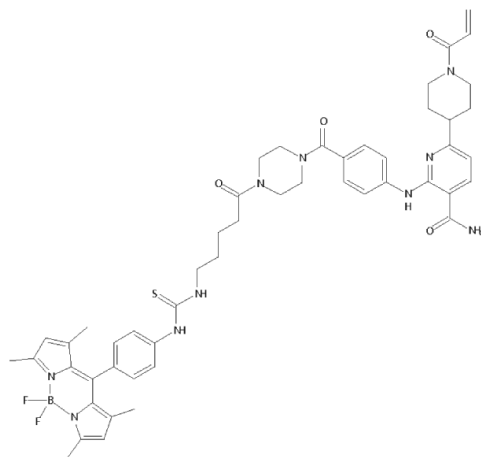
X es O, S, SO₂, SO, C(O), CO₂, C(O)N(R), -NRC(O), -NRC(O)N(R), -NRSO₂, o N(R); o x está ausente; y

15 R⁴ es hidrógeno, alifático C₁₋₆, arilo C₃₋₁₀, un anillo carbocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

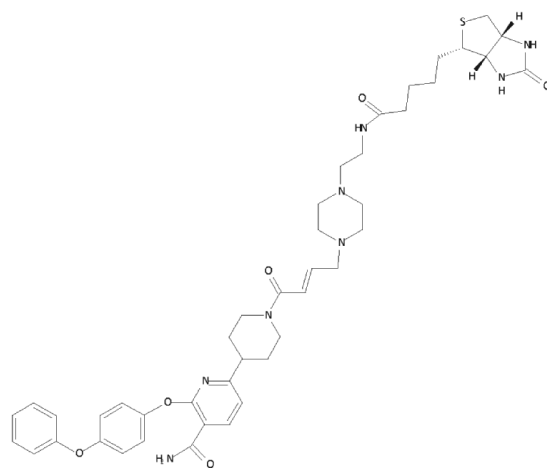
X-R⁴ está ausente.

20 La invención proporciona compuestos individuales seleccionados de la Tabla 1:

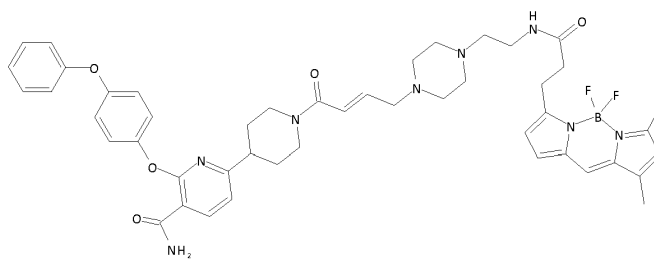
Tabla 1



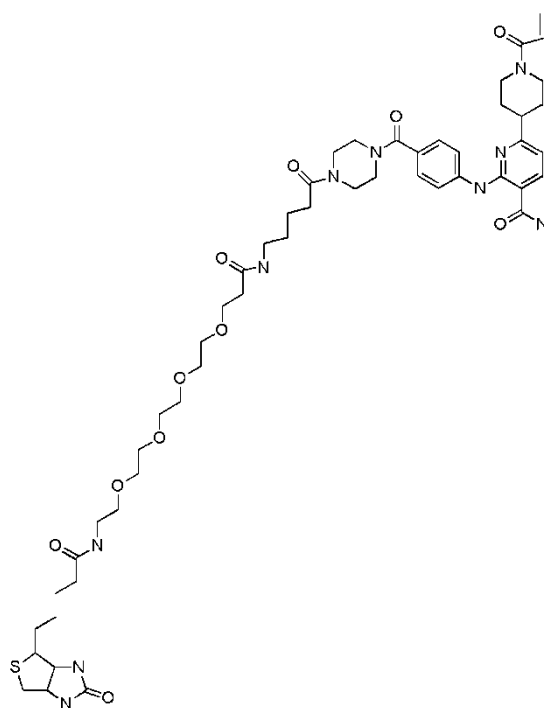
63



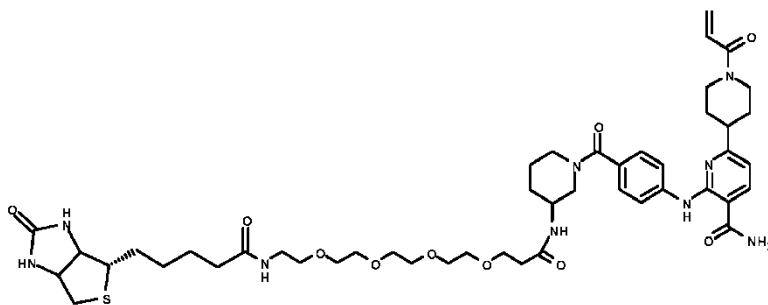
86



102



177



191

Como se define generalmente anteriormente, el grupo "L-Y-R¹" es un grupo de cabeza. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que dichos grupos de cabeza son particularmente adecuados para unirse covalentemente a un resto de cisteína clave en el dominio de unión de ciertas proteínas cinasas. Un experto habitual en la técnica conoce las proteínas cinasas que tienen un resto de cisteína en el dominio de unión e incluyen BTK, o un mutante de la misma. Así, en algunas realizaciones, L-R¹ se caracteriza porque el resto L-R¹ es capaz de unirse covalentemente a un resto de cisteína, inhibiendo así irreversiblemente la enzima. En ciertas realizaciones, el resto de cisteína en el dominio de cinasa en el sitio de unión de ATP. En ciertas realizaciones, el resto de cisteína es la cisteína-481.

- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los representados anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Diversas representaciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo unido, radical, carga, o contraión. Los expertos habituales en la técnica son conscientes de que dichas representaciones se indican para indicar que el heteroátomo está unido a hidrógeno (por ejemplo, se entiende que $\text{---}\text{O}$ es $\text{---}\text{OH}$).

- 15 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se sintetizaron según los esquemas proporcionados en los ejemplos más adelante.

4. Usos. Formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

- 20 Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de forma medible BTK, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inhibir de forma medible BTK, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, se formula una composición de la presente invención para administración a un paciente en necesidad de tal composición.

El término "paciente" o "sujeto", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un humano.

- 30 El término "excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se usan en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

- 40 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibidoramente activo o su residuo.

Las composiciones de la presente invención se administran por vía oral, por vía parenteral, por inhalación, espray, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención incluyen suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se formulan según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se emplean están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este fin, cualquier aceite no volátil suave empleado incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también contienen un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. También se usan para los fines de formulación otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas, u otras formas farmacéuticas, farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable para vía oral. Las formas farmacéuticas orales a modo de ejemplo son cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración por vía oral en una forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se añaden opcionalmente ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se administran por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por la administración tópica, que incluye enfermedades del ojo, la piel, o el tubo digestivo inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La administración tópica para el tubo digestivo inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se usan parches transdérmicos tópicos.

Para administraciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se formulan en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica a modo de ejemplo de los compuestos de este son aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran opcionalmente por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se preparan como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Lo más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración por vía oral. Dichas formulaciones se pueden administrar con o sin comida. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin comida.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran con comida.

La cantidad de compuestos de la presente invención que se combinan opcionalmente con los materiales de vehículo para producir una composición en una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado, el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas se deben formular de manera que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto a un paciente que recibe estas composiciones.

También se debe entender que una dosificación y pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos, y el criterio del médico práctico y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables, para su uso en un método de modulación o inhibición de una enzima BTK, que dan como resultado compuestos para su uso en el tratamiento de varias enfermedades, que son explícitas en los siguientes párrafos. El término "modulación" indica cualquier cambio en la transducción de señales mediada por BTK, que se basa en la acción de los compuestos inventivos específicos capaces de interaccionar con la diana de BTK de tal manera que posibiliten el reconocimiento, la unión y la activación. Los compuestos se caracterizan por dicha alta afinidad por BTK, que garantiza una unión fiable de BTK. En ciertas realizaciones, las sustancias son altamente selectivas por BTK con respecto a la mayoría de las otras cinasas para garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con la única diana de BTK. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" - sin estar limitado a esto - se refiere a cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y la diana, particularmente unión o asociación covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrófobas/ hidrófilas, fuerzas de van der Waals, pares de iones, enlaces de hidrógeno, interacciones ligando-receptor (enzima-inhibidor), y similares. Tal asociación también puede englobar la presencia de otras moléculas tales como péptidos, proteínas o secuencias de nucleótidos. La presente interacción proteína/ligando (enzima-inhibidor) se caracteriza por alta afinidad, alta selectividad y reactividad cruzada mínima o incluso su ausencia por otras moléculas diana para excluir impactos dañinos y perjudiciales para el sujeto tratado.

Los compuestos proporcionados son inhibidores de BTK y, por tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados a actividad de BTK. Como se usa en el presente documento, el término trastornos o afecciones "mediados por BTK", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se conoce que BTK, o un mutante de la misma, desempeña una función.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas a BTK, donde la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus eritematoso sistémico (LES o lupus), nefritis lúpica, vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune, anemia perniciosa, celiaquía, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefropatía membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso, neuromiotonía, esclerodermia o vulvodinia. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección es lupus eritematoso sistémico (LES o lupus) o nefritis lúpica.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad hiperproliferativa o enfermedades inmunológicamente mediadas que incluyen rechazo de órganos o tejidos trasplantados y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA, también conocido como VIH).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas a BTK, en las que la enfermedad o afección se selecciona de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico del injerto, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis,

encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso según la reivindicación 1 para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas a BTK, en las que la enfermedad o afección se selecciona de un cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma múltiple (también conocido como mieloma de células plasmáticas), linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma primario de efusión, linfoma/leucemia de Burkitt, o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de los mastocitos (por ejemplo, mastocitoma, leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos, mastocitosis sistémica). En una realización, el cáncer es cáncer de huesos. En otra realización, el cáncer es de otro origen primario y metastatiza al hueso. En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal o cáncer pancreático.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento o reducción de la gravedad de una o más enfermedades y afecciones asociadas a BTK, que incluyen acontecimientos inflamatorios infecciosos y no infecciosos y enfermedades autoinmunitarias y otras inflamatorias. Estas enfermedades, trastornos y síndromes autoinmunitarios e inflamatorios incluyen enfermedad inflamatoria pélvica, uretritis, quemadura solar de la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo del injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), alopecia autoinmune, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados autoinmunes hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad articular degenerativa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome disneico agudo y lesión por isquemia/reperfusión), y enfermedad de Graves. En ciertas realizaciones, la diabetes es diabetes de tipo I.

Los compuestos inventivos se pueden usar tanto *in vitro* como *in vivo*. La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención se puede determinar particularmente por pruebas *in vitro*, tanto en el transcurso de la investigación como en aplicación clínica. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos inhiban la actividad de BTK, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in vitro* se puede llevar a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia o línea celular.

El hospedador o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, que incluyen ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Son de interés los modelos animales para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedad humana.

Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas modelo adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas etapas en la cascada de transducción de señales, se pueden utilizar compuestos de interacción para modular la señal. Los compuestos según la invención también se pueden usar como reactivos para probar vías de transducción de señales dependientes de BTK en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en la presente solicitud.

Además, la posterior enseñanza de la presente memoria descriptiva referente al uso de los compuestos según la reivindicación 1 y sus derivados para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización se consideran válidos y aplicables sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la

actividad de BTK si es oportuno.

Los compuestos según la reivindicación 1 y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos se pueden emplear además como producto intermedio para la preparación de principios activos de medicamento adicionales. El medicamento se prepara preferentemente de una forma no química, por ejemplo combinando el principio activo con al menos un vehículo o excipiente sólido, fluido y/o semi-fluido, y opcionalmente conjuntamente con una única o varias de otras sustancias activas en una forma farmacéutica apropiada.

Son otro objeto de la presente invención los compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de enfermedades que son causadas, están medidas y/o son propagadas por actividad de BTK. Otro objeto preferido de la invención se refiere a compuestos según la reivindicación y/o sus sales fisiológicamente aceptables para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o la monitorización de lupus.

Los compuestos según la invención se pueden administrar antes o tras la aparición de la enfermedad una vez o varias veces actuando como terapia. Los compuestos y productos médicos anteriormente mencionados del uso inventivo se usan particularmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia de algún modo uno o más síntomas de un trastorno, o regresa a la normalidad, ya sea parcial o completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados a o causantes de una enfermedad o afección patológica. La monitorización se considera un tipo de tratamiento a condición de que los compuestos se administren en distintos intervalos, por ejemplo para reforzar la respuesta y erradicar los patógenos y/o síntomas de la enfermedad completamente. Se pueden aplicar ya sea compuestos idénticos o compuestos diferentes. Los compuestos para su uso según la reivindicación 1 también se pueden usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de trastornos asociados a actividad de BTK por adelantado o para tratar la aparición y continuación de síntomas.

En el significado de la invención, es recomendable el tratamiento profiláctico si el sujeto posee condiciones previas para las afecciones fisiológicas o patológicas anteriormente mencionadas, tales como una predisposición familiar, un defecto genético, o una enfermedad previamente contraída.

La invención se refiere además a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, que incluye sus mezclas en todas las relaciones. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

Un "medicamento" en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) o sus preparaciones (por ejemplo, una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) y se puede usar en la profilaxis, terapia, seguimiento o tratamiento postoperatorio de pacientes que padecen enfermedades, que están asociadas con actividad de BTK, de tal forma que se pudiera establecer al menos temporalmente una modificación patógena de su condición general o de la condición de regiones particulares del organismo.

En diversas realizaciones, el principio activo se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico usando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto según la reivindicación 1 se combina con al menos otro agente como principio activo, que es o bien otro compuesto según la reivindicación 1 o un compuesto de diferente armazón estructural. Los principios activos se pueden usar ya sea simultánea o secuencialmente.

En el presente documento se incluyen compuestos para su uso en los que al menos una entidad química proporcionada en el presente documento se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, AINEs, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

Los ejemplos de AINEs incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxyclorequina. Los ejemplos de AINEs también incluyen inhibidores específicos de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio, y salicilatos de colina y magnesio.

El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser cortisona,

dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, o prednisona.

En realizaciones adicionales, el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato sódico de oro o auranofín.

- 5 La invención también incluye realizaciones en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

Otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo anti-monoclonal (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como etanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

- 10 Todavía otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como un compuesto inmunosupresor elegido de metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato mofetilo.

- 15 Los linfocitos B y precursores de linfocitos B que expresan BTK participan en la patología de los tumores malignos de linfocitos B, que incluyen, pero no se limitan a, linfoma de linfocitos B, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin y no Hodgkin), linfoma de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda y leucemia linfocítica crónica y aguda.

- 20 Se ha mostrado que BTK es un inhibidor del complejo de señalización inductor de muerte (DISC) Fas/APO-1 (CD-95) en células linfoides de linaje B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de las caspasas activadas por DISC y un mecanismo regulador antiapoptótico en la dirección 5' que implica BTK y/o sus sustratos (Vassilev et al., J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656).

- 25 También se ha descubierto que los inhibidores de BTK son útiles como agentes quimiosensibilizantes, y, así, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con inhibidores quimiosensibilizantes de BTK incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecan), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalan y BCNU), agentes dirigidos a tubulinas (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como anticuerpo anti-CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas).

- 30 Los compuestos desvelados según la reivindicación 1 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluye agentes antineoplásicos. Como se usa aquí, el término "agente antineoplásico" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer a efectos de tratar el cáncer.

El tratamiento contra el cáncer definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de la fórmula I desvelados en el presente documento, cirugía o radioterapia o terapia medicinal convencionales. Dicha terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferentemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

- 35 Agentes alquilantes: tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilito, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carbocicua; apazicua, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

- 40 Compuestos de platino: tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN: tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, larmustina^{1,3};

Inhibidores de la topoisomerasa: tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

- 45 Modificadores de microtúbulos: tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos: tales como asparaginasa 3, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina,

pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

Antibióticos antineoplásicos: tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

Hormonas/Antagonistas: tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuporelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiofanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de la aromatasas: tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

Inhibidores de cinasas de molécula pequeña: tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, S-malato de cabozantinib^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores: tales como metoxsaleno³; porfímero de sodio, talaporfin, temoporfin;

Anticuerpos: tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumumab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3}, catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

Citocinas: tales como aldesleucina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvecin^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

Conjugados de fármaco: tales como denileucina difitox, ibritumomab tiuxetán, iobenguano I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept; cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

Vacunas: tales como sipuleucel³; vitespen³, emepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴; y

Diversos: alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirano, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledronico, vorinostat; celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peritinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valspodar, gendicina⁴, picibanilo⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴.

(¹DCI (Denominación Común Internacional) propuesta; ²DCI (Denominaciones Comunes Internacionales) recomendadas; ³USAN (nombre otorgado por EE.UU., del inglés United States Adopted Name); ⁴no DCI).

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que consiste en envases separados de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluye sus mezclas en todas las relaciones, y opcionalmente, una cantidad eficaz de un principio activo adicional. El kit comprende recipientes adecuados, tales como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El kit puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una conteniendo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y estereoisómeros, que incluye sus mezclas en todas las relaciones, y una cantidad eficaz de un principio activo adicional en forma disuelta o liofilizada.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra después de que se hayan

desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, en vista de una historia de síntomas y/o en vista de factores genéticos o de otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también continúa después de que se hayan resuelto los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su reaparición.

Los compuestos y composiciones, según el método de la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno proporcionado anteriormente. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico adjunto dentro del alcance de criterio médico sensato. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente particular u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y la velocidad de eliminación del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (como por polvos, pomadas, o gotas), por vía bucal, como un espray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que está tratándose. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía oral o por vía parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y preferentemente desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas contienen opcionalmente diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se formulan según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también es una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles empleados como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro inyectable estéril medio antes de uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, se desea frecuentemente ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se lleva a cabo usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, se lleva a cabo la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Se preparan formas de liberación prolongada inyectables formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación entre compuesto y polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros

biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación prolongada atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

- 5 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

- 10 Las formas farmacéuticas sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente inerte aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o sustancias de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también comprende opcionalmente agentes de tamponamiento.

- 20 También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando dichos excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Contienen opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el (los) principio(s) activo(s) solo, o preferencialmente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando dichos excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 30 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se observa anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también comprenden, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros adyuvantes de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también comprenden opcionalmente agentes de tamponamiento. Contienen opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el (los) principio(s) activo(s) solo, o preferencialmente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- 45 Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, esprays, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. También se contempla formulación oftálmica, gotas para los ojos y colirios como que están dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar por ya sea proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

- 55 Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* como las únicas herramientas para el entendimiento de la función biológica de BTK, que incluye la evaluación de los muchos factores que se cree que influyen en, y son influidos por, la producción de BTK y la interacción de BTK. Los presentes compuestos también son útiles en el desarrollo de otros compuestos que interaccionan con BTK, puesto que los presentes compuestos proporcionan importante información de la relación estructura-actividad (SAR) que facilita ese desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen a BTK se pueden usar como reactivos para detectar BTK en células vivas, células fijas, en líquidos biológicos, en homogeneizados de tejido, en materiales biológicos purificados naturales, etc. Por ejemplo,

por marcado de dichos compuestos, se pueden identificar células que expresan BTK. Además, basándose en su capacidad para unirse a BTK, los compuestos de la presente invención se pueden usar en tinción *in situ*, FACS (citometría de flujo activada por fluorescencia), electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida (SDS-PAGE), ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción), etc., purificación enzimática, o en la purificación de células que expresan BTK dentro de células permeabilizadas. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como reactivos comerciales de investigación para diversos usos de investigación médica y de diagnóstico. Dichos usos pueden incluir, pero no se limitan a: uso como patrón de calibración para cuantificar las actividades de inhibidores de BTK candidatos en una variedad de ensayos funcionales; uso como reactivos de bloqueo en cribado aleatorio de compuestos, es decir, en la búsqueda de nuevas familias de ligandos de BTK, los compuestos se pueden usar para bloquear la recuperación de los compuestos de BTK actualmente reivindicados; uso en la co-cristalización con enzima de BTK, es decir, los compuestos de la presente invención permitirán información de cristales del compuesto unido a BTK, que permite la determinación de la estructura enzima/compuesto por cristalografía de rayos X; otras aplicaciones de investigación y diagnóstico, en las que BTK se activa preferentemente o dicha activación se calibra convenientemente contra una cantidad conocida de un inhibidor de BTK, etc.; uso en ensayos como sondas para determinar la expresión de BTK en células; y desarrollo de ensayos para detectar compuestos que se unen al mismo sitio que los ligandos de unión de BTK.

Los compuestos de la invención se pueden aplicar ya sea por sí mismo y/o en combinación con mediciones físicas para diagnósticos de la eficacia del tratamiento. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones mediadas por BTK es un enfoque novedoso prometedor para un amplio espectro de terapias que provocan una mejora directa e inmediata en el estado de salud, tanto en humano como animal. Las nuevas entidades químicas biodisponibles por vía oral y activas de la invención mejoran la comodidad para los pacientes y el cumplimiento para los médicos.

Los compuestos según la reivindicación 1, sus sales, tautómeros, formas enantioméricas, diaestereómeros, racematos y/o metabolitos se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajos costes de fabricación y manipulación conveniente. Estas características forman la base para una acción reproducible, en la que se incluye la ausencia de reactividad cruzada, y para una interacción fiable y segura con la estructura diana.

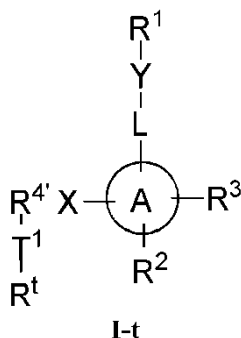
El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, cultivos celulares o sus extractos; material de biopsia obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros líquidos corporales o sus extractos.

Un experto en la técnica conoce la actividad de modulación de BTK, o un mutante de la misma, en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que son conocidos. Los ejemplos de dichos fines incluyen transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos y ensayos biológicos.

5. Compuestos de sonda

En ciertos aspectos, un compuesto de la presente invención se ancla a un resto detectable para formar un compuesto de sonda. En un aspecto, un compuesto de sonda comprende un inhibidor irreversible de proteínas cinasas de cualquiera de las fórmulas que se describen en el presente documento, un resto detectable y un resto de anclaje que une el inhibidor al resto detectable.

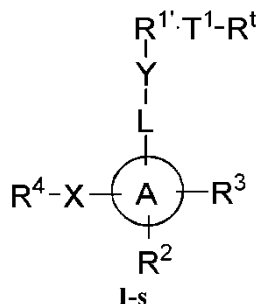
En algunas realizaciones, dichos compuestos de sonda comprenden un compuesto proporcionado de cualquiera de las fórmulas que se describen en el presente documento, anclado a un resto detectable, R¹, por un resto de anclaje bivalente, -T¹-. El resto de anclaje se une a un compuesto de la invención por R⁴. Un experto habitual en la técnica apreciará que cuando se une un resto de anclaje a R⁴, R⁴ es un grupo de cabeza bivalente denominado R^{4'}. En ciertas realizaciones, se selecciona un compuesto de sonda proporcionado de la fórmula I-t:



en la que cada uno de R¹, R², R³, X, L y Y es como se han definido anteriormente, y descrito en clases y subclases

en el presente documento, $R^{4'}$ es un R^4 bivalente; T^1 es un resto de anclaje bivalente; y R^t es un resto detectable.

5 apreciará que cuando un resto de anclaje se une a R^1 , R^1 es un grupo de cabeza bivalente denominado R^1 . En ciertas realizaciones, se selecciona un compuesto de sonda proporcionado de la fórmula **I-s**:



en la que cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , X , L e Y es como se han definido anteriormente, y descrito en clases y subclases en el presente documento. R^1 es un R^1 bivalente; T^1 es un resto de anclaje; y R^t es un resto detectable.

10 En algunas realizaciones, R^t es un resto detectable seleccionado de una marca primaria o una marca secundaria. En ciertas realizaciones, R^t es un resto detectable seleccionado de una marca fluorescente (por ejemplo, un colorante fluorescente o un fluoróforo), una etiqueta de masa, un grupo quimioluminiscente, un cromóforo, un grupo denso en electrones, o un agente de transferencia de energía. En algunas realizaciones, R^t es biotina, sulfóxido de biotina, un radioisótopo, o una marca fluorescente.

15 Como se usa en el presente documento, el término "resto detectable" se usa indistintamente con el término "marca" e "indicador" y se refieren a cualquier resto capaz de ser detectado, por ejemplo, marcas primarias y marcas secundarias. Se puede medir la presencia de un resto detectable usando los métodos para cuantificar (en términos absolutos, aproximados o relativos) el resto detectable en un sistema en estudio. En algunas realizaciones, dichos métodos se conocen bien por un experto habitual en la técnica e incluyen cualquier método que cuantifique un resto

20 indicador (por ejemplo, una marca, un colorante, un fotorreticulante, un compuesto citotóxico, un fármaco, una marca de afinidad, una marca de fotoafinidad, un compuesto reactivo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un material biológico, una nanopartícula, una etiqueta de espín, un fluoróforo, un resto que contiene metal, un resto radiactivo, punto(s) cuántico(s), un novedoso grupo funcional, un grupo que interacciona covalente o no covalentemente con otras moléculas, un resto fotoenjaulado, un resto excitable por radiación actínica, un ligando, un resto fotoisomerizable, biotina, un análogo de biotina (por ejemplo, sulfóxido de biotina), un resto que incorpora un átomo

25 pesado, un grupo químicamente escindible, un grupo fotoescindible, un agente activo para reducción-oxidación, un resto isotópicamente marcado, una sonda biofísica, un grupo fosforescente, un grupo quimioluminiscente, un grupo denso en electrones, un grupo magnético, un grupo intercalante, un cromóforo, un agente de transferencia de energía, un agente biológicamente activo, una marca detectable, y cualquier combinación de los anteriores).

30 Las marcas primarias, tales como radioisótopos (por ejemplo, tritio, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{14}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I), etiquetas de masa y isótopos estables (por ejemplo, ^{13}C , ^2H , ^{17}O , ^{18}O , ^{15}N , ^{19}F y ^{127}I), isótopos emisores de positrones (por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{124}I y ^{15}O), y marcas fluorescentes, que son grupos indicadores generadores de señales que se puede detectar sin modificaciones adicionales. Los restos detectables se analizan por métodos. Los métodos a modo de ejemplo son fluorescencia, tomografía de emisión de positrones, obtención de imágenes médicas por
35 SPECT, quimioluminiscencia, resonancia de espín electrónico, espectroscopía de absorbancia ultravioleta/visible, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, resonancia magnética, citometría de flujo, autorradiografía, recuento por centelleo, autorradiografía y métodos electroquímicos.

El término "marca secundaria", como se usa en el presente documento, se refiere a restos tales como biotina y diversos antígenos de proteína que requieren la presencia de un segundo producto intermedio para la producción de una señal detectable. Para biotina, el producto intermedio secundario incluye conjugados de estreptavidina-enzima o estreptavidina-anticuerpo. Para marcas de antígeno, los productos intermedios secundarios incluyen conjugados de anticuerpo-enzima. Algunos grupos fluorescentes actúan de marcas secundarias debido a que transfieren energía a otro grupo en el proceso de transferencia de energía por resonancia fluorescente (FRET) no radiativa, y el segundo grupo produce la señal detectada.

45 Los términos "marca fluorescente", "colorante fluorescente" y "fluoróforo", como se usan en el presente documento, se refieren a restos que absorben energía luminosa a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía luminosa a una longitud de onda diferente. Los ejemplos de marcas fluorescentes incluyen, pero no se limitan a:

colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, colorantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), carboxirrodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, Coumarin 343, colorantes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), dansilo, dapoxilo, dialquilaminocumarina, 4',5'-dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, eosina, eritrosina, fluoresceína, FAM, hidroxycumarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, rodamina de lisamina B, azul marino, metoxicumarina, naftofluoresceína, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, pireno, rodamina B, rodamina 6G, verde de rodamina, rojo de rodamina, Rhodol Green, 2',4',5',7'-tetra-bromosulfona-fluoresceína, tetrametil-rodamina (TMR), carboxitetrametil-rodamina (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-carboxifluoresceína, 2,7-diclorofluoresceína, N,N-bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4,9,10-perilenobis(dicarboximida), HPTS, etileosina, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (post-activación), WEGFP (post-activación), FIASH-CCXXCC, Azami Green monomérico, Azami Green, proteína verde fluorescente (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Green, 7-bencilamino-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol, Bexl, doxorubicina, Lumio Green y SuperGlo GFP.

El término "etiqueta de masa", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier resto que sea capaz de ser únicamente detectado en virtud de su masa usando técnicas de detección de espectrometría de masas (EM). Los ejemplos de etiquetas de masa incluyen etiquetas de liberación de electróforos tales como ácido N-[3-[4'-[(p-metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilglicerol]isonipeicótico, 4'-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metilacetofenona, y sus derivados. La síntesis y utilidad de estas etiquetas de masa se describe en las patentes de Estados Unidos 4.650.750, 4.709.016, 5.360.8191, 5.516.931, 5.602.273, 5.604.104, 5.610.020 y 5.650.270. Otros ejemplos de etiquetas de masa incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de longitud y composición de bases variables, oligopéptidos, oligosacáridos, y otros polímeros sintéticos de longitud y composición de monómeros variables. También se usan como etiquetas de masa una gran variedad de moléculas orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un intervalo de masa apropiado (100-2000 daltones). También se usan como etiquetas de masa isótopos estables (por ejemplo, ^{13}C , ^2H , ^{17}O , ^{18}O y ^{15}N).

El término "grupo quimioluminiscente", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que emite luz como resultado de una reacción química sin la adición de calor. A modo de ejemplo, el luminol (5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazinadiona) reacciona con oxidantes como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en presencia de una base y un catalizador metálico para producir un producto en estado excitado (3-aminofalato, 3-APA).

El término "cromóforo", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que absorbe luz de longitudes de onda visibles, longitudes de onda UV o longitudes de onda IR.

El término "colorante", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia colorante soluble que contiene un cromóforo.

El término "grupo denso en electrones", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que dispersa electrones cuando se irradia con un haz de electrones. Dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, molibdato de amonio, subnitrito de bismuto, yoduro de cadmio, carbohidrazida, cloruro férrico hexahidratado, hexametilentetramina, tricloruro de indio anhidro, nitrato de lantano, acetato de plomo trihidratado, nitrato de plomo, ácido peryódico, ácido fosfomolibdico, ácido fosfotúngstico, ferricianuro de potasio, ferrocianuro de potasio, rojo de rutenio, nitrato de plata, proteinato de plata (ensayo de Ag: 8,0-8,5 %) "Fuerte", tetrafenilporfina de plata (S-TPPS), cloroaurato de sodio, tungstato de sodio, nitrato de talio, tiosemicarbazida (TSC), acetato de uranilo, nitrato de uranilo y sulfato de vanadilo.

El término "agente de transferencia de energía", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que o bien dona o bien acepta energía de otra molécula. A modo de ejemplo solo, la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) es un proceso de acoplamiento dipolo-dipolo por el que la energía del estado excitado de una molécula donante de fluorescencia se transfiere no radiativamente a una molécula aceptora no excita que entonces emite fluorescentemente la energía donada a una longitud de onda más larga.

El término "resto que incorpora un átomo pesado", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que incorpora un ion o átomo que normalmente es más pesado que el carbono. En algunas realizaciones, dichos iones o átomos incluyen, pero no se limitan a, silicio, tungsteno, oro, plomo y uranio.

El término "marca de fotoafinidad", como se usa en el presente documento, se refiere a una marca con un grupo, que, tras la exposición a luz, forma un enlace covalente con una molécula por la que la marca tiene afinidad.

El término "resto fotoenjaulado", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que, tras la iluminación a ciertas longitudes de onda, se une covalentemente o no covalentemente a otros iones o moléculas.

El término "resto fotoisomerizable", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo en el que tras la iluminación con luz cambia de una forma isomérica a otra.

- 5 El término "resto radiactivo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cuyos núcleos desprenden espontáneamente radiación nuclear, tal como partículas alfa, beta o gamma; en el que las partículas alfa son núcleos de helio, las partículas beta son electrones, y las partículas gamma son fotones de alta energía.

10 El término "etiqueta de espín", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas que contienen un átomo o un grupo de átomos que presentan un espín electrónico desapareado (es decir, un grupo paramagnético estable) que, en algunas realizaciones, se detectan por espectroscopía de resonancia de espín electrónico y en otras realizaciones se unen a otra molécula. Dichas moléculas de etiqueta de espín incluyen, pero no se limitan a, radicales nitrilo y nitróxidos, y en algunas realizaciones son etiquetas de un solo espín o etiquetas de doble espín.

15 El término "puntos cuánticos", como se usa en el presente documento, se refiere a nanocristales semiconductores coloidales que, en algunas realizaciones, se detectan en el infrarrojo cercano y tienen rendimiento cuántico extremadamente alto (es decir, muy brillantes tras una modesta iluminación).

Un experto habitual en la técnica reconocerá que un resto detectable se une a un compuesto proporcionado por un sustituyente adecuado. Como se usa en el presente documento, el término "sustituyente adecuado" se refiere a un resto que es capaz de unión covalente a un resto detectable. Un experto habitual en la técnica conoce bien dichos restos e incluyen grupos que contienen, por ejemplo, un resto carboxilato, un resto amino, un resto tiol, o un resto hidroxilo, por nombrar algunos. Se apreciará que dichos restos se unen directamente a un compuesto proporcionado o por un resto de anclaje, tal como una cadena de hidrocarburo bivalente saturada o insaturada.

25 En algunas realizaciones, los restos detectables se unen a un compuesto proporcionado por química clic. En algunas realizaciones, dichos restos se unen mediante una 1,3-cicloadición de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Los métodos de uso de la química clic se conocen en la técnica e incluyen los descritos por Rostovtsev et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99 y Sun et al., *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57. En algunas realizaciones, se proporciona un resto inhibidor listo para clic y reacciona con un resto -T-R¹ listo para clic. Como se usa en el presente documento, "listo para clic" se refiere a un resto que contiene una azida o alquino para su uso en una reacción de química clic. En algunas realizaciones, el resto inhibidor listo para clic comprende una azida. En ciertas realizaciones, el resto -T-R¹ listo para clic comprende un ciclooctino tensado para su uso en una reacción de química clic libre de cobre (por ejemplo, usando los métodos descritos en Baskin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 16793-16797).

35 En algunas realizaciones, el resto detectable, R¹, se selecciona de una marca, un colorante, un fotorreticulante, un compuesto citotóxico, un fármaco, una marca de afinidad, una marca de fotoafinidad, un compuesto reactivo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un material biológico, una nanopartícula, una etiqueta de espín, un fluoróforo, un resto que contiene metal, un resto radiactivo, punto(s) cuántico(s), un novedoso grupo funcional, un grupo que interacciona covalente o no covalentemente con otras moléculas, un resto fotoenjaulado, un resto excitable por radiación actínica, un ligando, un resto fotoisomerizable, biotina, un análogo de biotina (por ejemplo, sulfóxido de biotina), un resto que incorpora un átomo pesado, un grupo químicamente escindible, un grupo fotoescindible, un agente activo para reducción-oxidación, un resto isotópicamente marcado, una sonda biofísica, un grupo fosforescente, un grupo quimioluminiscente, un grupo denso en electrones, un grupo magnético, un grupo intercalante, un cromóforo, un agente de transferencia de energía, un agente biológicamente activo, una marca detectable, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, R¹ es biotina o un análogo de la misma. En ciertas realizaciones, R¹ es biotina. En ciertas otras realizaciones, R¹ es sulfóxido de biotina.

45 En otra realización, R¹ es un fluoróforo. En una realización adicional, el fluoróforo se selecciona de colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, colorantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), carboxirrodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, Coumarin 343, colorantes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), dansilo, dapoxilo, dialquilaminocumarina, 4',5'-dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, eosina, eritrosina, fluoresceína, FAM, hidroxycumarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, rodamina de lisamina B, azul marino, metoxicumarina, naftofluoresceína, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, pireno, rodamina B, rodamina 6G, verde de rodamina, rojo de rodamina, Rhodol Green, 2',4',5',7'-tetra-bromosulfona-fluoresceína, tetrametil-rodamina (TMR), carboxitetrametil-rodamina (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X, 5(6)-

carboxifluoresceína, 2,7-diclorofluoresceína, N,N-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4:9,10-perilenbis(dicarboximida), HPTS, etileosina, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-emerald, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragon Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker Green FM, LysoTracker Green DND-26, CBQCA, PA-GFP (post-activación), WEGFP (post-activación), FIASH-CCXXCC, Azami Green monomérico, Azami Green, proteína verde fluorescente (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Kaede Green, 7-bencilamino-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol, Bexl, doxorubicina, Lumio Green o SuperGlo GFP.

Como se describe generalmente anteriormente, un compuesto de sonda proporcionado comprende un resto de anclaje, $-T^1-$, que une el inhibidor irreversible al resto detectable. Como se usa en el presente documento, el término "anclaje" o "resto de anclaje" se refiere a cualquier espaciador químico bivalente. Los anclajes a modo de ejemplo son un enlace covalente, un polímero, un polímero soluble en agua, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquenalquilo opcionalmente sustituido, un resto amida opcionalmente sustituido, un resto éter, un resto cetona, un resto éster, un resto carbamato opcionalmente sustituido, un resto hidrazona opcionalmente sustituido, un resto hidracina opcionalmente sustituido, un resto oxima opcionalmente sustituido, un resto disulfuro, un resto imina opcionalmente sustituido, un resto sulfonamida opcionalmente sustituido, un resto sulfona, un resto sulfóxido, un resto tioéter, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el resto de anclaje, $-T^1-$, se selecciona de un enlace covalente, un polímero, un polímero soluble en agua, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilalquenalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el resto de anclaje es un heterociclo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, el heterociclo se selecciona de aziridina, oxirano, episulfuro, azetidina, oxetano, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, pirazol, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxireno, tiazol, isotiazol, ditiolano, furano, tiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piridina, pirano, tiapirano, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, oxazina, tiazina, ditiano y dioxano. En algunas realizaciones, el heterociclo es piperazina. En realizaciones adicionales, el resto de anclaje se sustituye opcionalmente con halógeno, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo, $S(O)$ y $S(O)_2$. En otras realizaciones, el polímero soluble en agua es un grupo PEG.

En otras realizaciones, el resto de anclaje proporciona separación espacial suficiente entre el resto detectable y el resto de inhibidor de proteínas cinasas. En realizaciones adicionales, el resto de anclaje es estable. En todavía una realización adicional, el resto de anclaje no afecta sustancialmente la respuesta del resto detectable. En otras realizaciones, el resto de anclaje proporciona estabilidad química al compuesto de sonda. En realizaciones adicionales, el resto de anclaje proporciona solubilidad suficiente al compuesto de sonda.

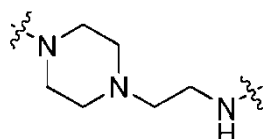
En algunas realizaciones, un resto de anclaje, $-T^1-$, tal como un polímero soluble, en agua se acopla en un extremo a un inhibidor irreversible proporcionado y a un resto detectable, R^1 , en el otro extremo. En otras realizaciones, un polímero soluble en agua se acopla mediante un grupo funcional o sustituyente del inhibidor irreversible proporcionado. En realizaciones adicionales, un polímero soluble en agua se acopla mediante un grupo funcional o sustituyente del resto indicador.

En algunas realizaciones, ejemplos de polímeros hidrófilos, para su uso en el resto de anclaje $-T^1-$, incluyen, pero no se limitan a: polialquil éteres y sus análogos terminados en alcoxi (por ejemplo, polioxietilenglicol, polioxietileno/propilenglicol y sus análogos terminados en metoxi o etoxi, polioxietilenglicol, el último también se conoce como polietilenglicol o PEG); polivinilpirrolidonas; polivinilalquil éteres; polioxazolin, polialquiloxazolin y polihidroalquiloxazolin; poliácridamidas, polialquilacrilamidas y polihidroalquilacrilamidas (por ejemplo, polihidroxiopropilmetacrilamida y sus derivados); poli(acrilatos de hidroxialquilo); ácidos polisilícicos y análogos de los mismos, secuencias de péptidos hidrófilos; polisacáridos y sus derivados, que incluyen dextrano y derivados de dextrano, por ejemplo, carboximetildextrano, sulfatos de dextrano, aminodextrano; celulosa y sus derivados, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosas; quitina y sus derivados, por ejemplo, quitosano, succinilquitosano, carboximetilquitina, carboximetilquitosano; ácido hialurónico y sus derivados; almidones; alginatos; sulfato de condroitina; albúmina; pululano y carboximetilpululano; poliaminoácidos y sus derivados, por ejemplo, ácidos poliglutámicos, polilisinas, ácidos poliaspárticos, poliaspartamidas; copolímeros de anhídrido maleico tales como: copolímero de estireno-anhídrido maleico, copolímero de diviniletil éter-anhídrido maleico; poli(alcoholes vinílicos); sus copolímeros, sus terpolímeros, sus mezclas, y derivados de los anteriores. En otras realizaciones, un polímero soluble en agua es cualquier forma estructural. Las formas a modo de ejemplo son lineales, bifurcadas o ramificadas. En realizaciones adicionales, derivados de polímeros multifuncionales incluyen, pero no se limitan a, polímeros lineales que tienen dos extremos, estando cada extremo unido a un grupo funcional que es el mismo o

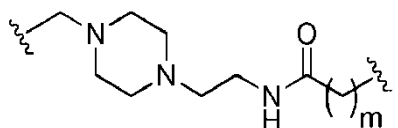
diferente.

En algunas realizaciones, un polímero de agua comprende un resto de poli(etilenglicol). En realizaciones adicionales, el peso molecular del polímero es de un amplio intervalo. Los intervalos a modo de ejemplo están entre aproximadamente 100 Da y aproximadamente 100.000 Da o más. En todavía más realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 100 Da y aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 95.000 Da, aproximadamente 90.000 Da, aproximadamente 85.000 Da, aproximadamente 80.000 Da, aproximadamente 75.000 Da, aproximadamente 70.000 Da, aproximadamente 65.000 Da, aproximadamente 60.000 Da, aproximadamente 55.000 Da, aproximadamente 50.000 Da, aproximadamente 45.000 Da, aproximadamente 40.000 Da, aproximadamente 35.000 Da, 30.000 Da, aproximadamente 25.000 Da, aproximadamente 20.000 Da, aproximadamente 15.000 Da, aproximadamente 10.000 Da, aproximadamente 9.000 Da, aproximadamente 8.000 Da, aproximadamente 7.000 Da, aproximadamente 6.000 Da, aproximadamente 5.000 Da, aproximadamente 4.000 Da, aproximadamente 3.000 Da, aproximadamente 2.000 Da, aproximadamente 1.000 Da, aproximadamente 900 Da, aproximadamente 800 Da, aproximadamente 700 Da, aproximadamente 600 Da, aproximadamente 500 Da, aproximadamente 400 Da, aproximadamente 300 Da, aproximadamente 200 Da, y aproximadamente 100 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 100 Da y 50.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 100 Da y 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 1.000 Da y 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 5.000 Da y 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero es entre aproximadamente 10.000 Da y 40.000 Da. En algunas realizaciones, la molécula de poli(etilenglicol) es un polímero ramificado. En realizaciones adicionales, el peso molecular del PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 1.000 Da y aproximadamente 100.000 Da. Los intervalos a modo de ejemplo son aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 95.000 Da, aproximadamente 90.000 Da, aproximadamente 85.000 Da, aproximadamente 80.000 Da, aproximadamente 75.000 Da, aproximadamente 70.000 Da, aproximadamente 65.000 Da, aproximadamente 60.000 Da, aproximadamente 55.000 Da, aproximadamente 50.000 Da, aproximadamente 45.000 Da, aproximadamente 40.000 Da, aproximadamente 35.000 Da, aproximadamente 30.000 Da, aproximadamente 25.000 Da, aproximadamente 20.000 Da, aproximadamente 15.000 Da, aproximadamente 10.000 Da, aproximadamente 9.000 Da, aproximadamente 8.000 Da, aproximadamente 7.000 Da, aproximadamente 6.000 Da, aproximadamente 5.000 Da, aproximadamente 4.000 Da, aproximadamente 3.000 Da, aproximadamente 2.000 Da, y aproximadamente 1.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de un PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 1.000 Da y aproximadamente 50.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de un PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 1.000 Da y aproximadamente 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de un PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 5.000 Da y aproximadamente 40.000 Da. En algunas realizaciones, el peso molecular de un PEG de cadena ramificada es entre aproximadamente 5.000 Da y aproximadamente 20.000 Da. La lista anterior para esqueletos sustancialmente solubles en agua no es ni mucho menos exhaustiva y es simplemente ilustrativa, y en algunas realizaciones se podrían usar materiales poliméricos que tienen las cualidades descritas anteriormente en los métodos y composiciones descritos en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el resto de anclaje, $-T^1$, tiene la siguiente estructura:



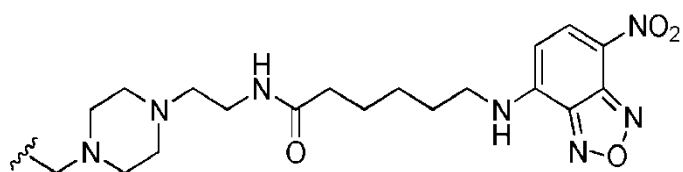
En ciertas realizaciones, el resto de anclaje, $-T^1$, tiene la siguiente estructura:



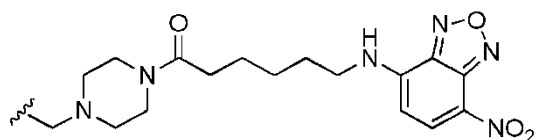
en la que m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

En ciertas realizaciones, $-R^t$ es quinina, fenilalanina, tirosina, triptófano, NADH, FMN, EDANS, Lucifer Yellow, pireno, 4-MU, AMC, DAPI, Hoechst33342, NBD, bimano, Cascade yellow, fluoresceína, RH110, TMR, SRh101, naftofluoresceína, SNARF-1, propidio, BODIPY-FL, BODIPY-TR, Cy3, Cy5, Cy7, IRDye 700DX o resorufina.

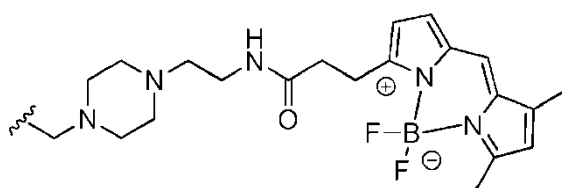
En algunas realizaciones, $-T^1-R^t$ es de la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, $-T^1-R^t$ es de la siguiente estructura:

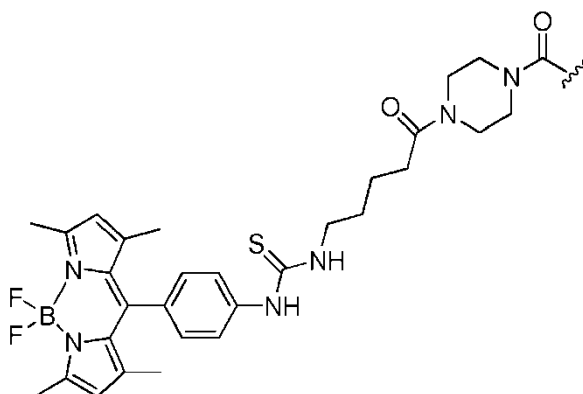


En ciertas realizaciones, $-T^1-R^t$ es de la siguiente estructura:

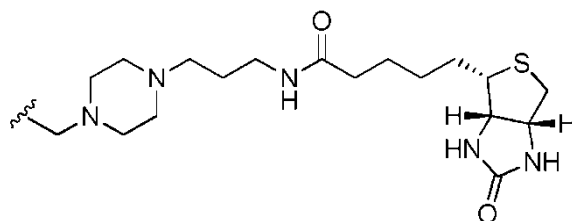


5

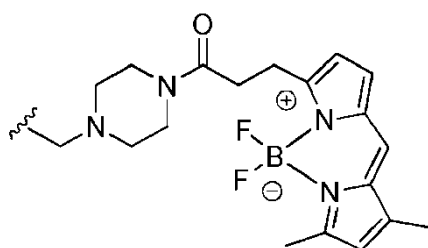
En ciertas realizaciones, $-T^1-R^t$ es de la siguiente estructura:



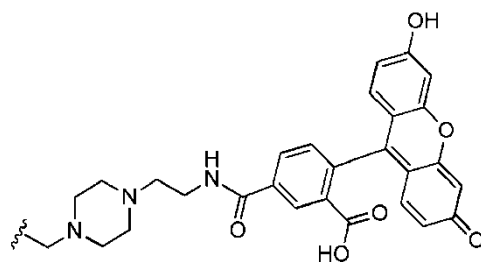
En ciertas realizaciones, $-T^1-R^t$ es de la siguiente estructura:



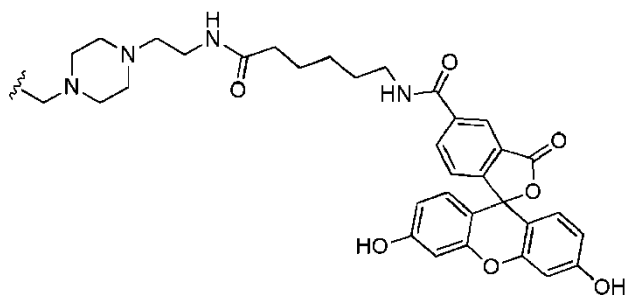
10 En ciertas realizaciones, $-T^1-R^t$ es de la siguiente estructura:



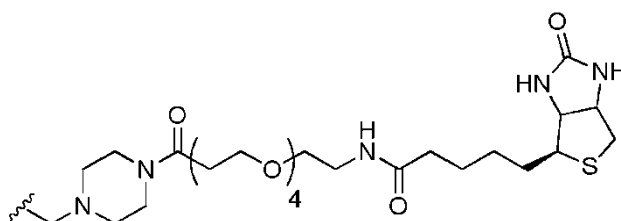
En ciertas realizaciones, -T¹-R^t es de la siguiente estructura:



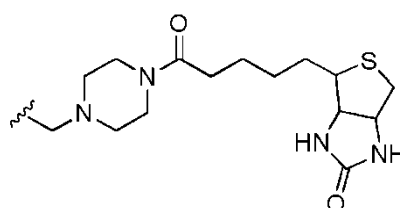
En ciertas realizaciones, -T¹-R^t es de la siguiente estructura:



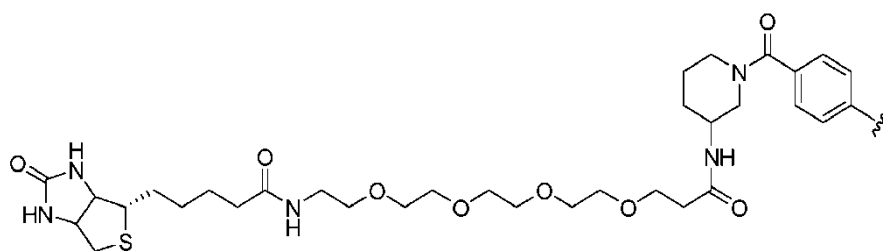
5 En ciertas realizaciones, -T¹-R^t es de la siguiente estructura:



En ciertas realizaciones, -T¹-R^t es de la siguiente estructura:



En ciertas realizaciones, -T¹-R^t es de la siguiente estructura:



10

En algunas realizaciones, un compuesto de sonda de la fórmula I-t o fórmula I-s deriva de cualquier compuesto descrito en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto de sonda se selecciona del compuesto **63**, **86**, **102**, **177** o **191**.

Se apreciará que están comercialmente disponibles muchos reactivos de $-T^1-R^1$.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para determinar la ocupación de una proteína cinasa por un inhibidor irreversible proporcionado (es decir, un compuesto de cualquiera de las fórmulas presentadas en el presente documento) en un paciente, que comprende proporcionar uno o más tejidos, tipos de células, o un lisado de las mismas, obtenidos de un paciente administrado con al menos un dosis de un compuesto de dicho inhibidor irreversible, poner en contacto dicho tejido, tipo de célula o su lisado con un compuesto de sonda (es decir, un compuesto de la fórmula **I-t** o fórmula **I-s**) para modificar covalentemente al menos una proteína cinasa presente en dicho lisado, y medir la cantidad de dicha proteína cinasa covalentemente modificada por el compuesto de sonda para determinar la ocupación de dicha proteína cinasa por dicho inhibidor en comparación con la ocupación de dicha proteína cinasa por dicho compuesto de sonda.

Como se usa en el presente documento, los términos "ocupación" o "ocupar" se refieren al grado al que una proteína cinasa se modifica por un compuesto inhibidor covalente proporcionado. Un experto habitual en la técnica apreciaría que se desea administrar las dosis más bajas posibles lograr la ocupación eficaz deseada de la proteína cinasa.

En algunas realizaciones, la proteína cinasa a modificar es BTK.

En algunas realizaciones, el compuesto de sonda comprende el inhibidor irreversible para el que se determina la ocupación.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para evaluar la eficacia de un inhibidor irreversible proporcionado en un mamífero, que comprenden administrar un inhibidor irreversible proporcionado al mamífero, administrar un compuesto de sonda proporcionado a tejidos o células aisladas del mamífero, o un lisado de las mismas, medir la actividad del resto detectable del compuesto de sonda, y comparar la actividad del resto detectable con un patrón.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para evaluar la farmacodinámica de un inhibidor irreversible proporcionado en un mamífero, que comprenden administrar un inhibidor irreversible proporcionado al mamífero, administrar un compuesto de sonda presentado en el presente documento a uno o más tipos de células, o un lisado de las mismas, aisladas del mamífero, y medir la actividad del resto detectable del compuesto de sonda en diferentes momentos de tiempo tras la administración del inhibidor.

En aún otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para el marcado *in vitro* de una proteína cinasa que comprenden poner en contacto dicha proteína cinasa con un compuesto de sonda descrito en el presente documento. En una realización, la etapa de poner en contacto comprende incubar la proteína cinasa con un compuesto de sonda presentado en el presente documento.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para el marcado *in vitro* de una proteína cinasa que comprenden poner en contacto una o más células o tejidos, o un lisado de los mismos, que expresa la proteína cinasa con un compuesto de sonda descrito en el presente documento.

En ciertas otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para detectar una proteína cinasa marcada que comprenden separar las proteínas, las proteínas que comprenden una proteína cinasa marcada por compuesto de sonda descrito en el presente documento, por electroforesis y detectar el compuesto de sonda por fluorescencia.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para evaluar la farmacodinámica de un inhibidor irreversible proporcionado *in vitro*, que comprenden incubar el inhibidor irreversible proporcionado con la diana proteína cinasa, añadir el compuesto de sonda presentados en el presente documento a la proteína cinasa diana, y determinar la cantidad de diana modificada por el compuesto de sonda.

En algunas realizaciones, la sonda se detecta por electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida (SDS-PAGE). En otras realizaciones, la sonda se detecta por ELISA. En ciertas realizaciones, la sonda se detecta por citometría de flujo.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para sondear el quinoma con inhibidores irreversibles que comprenden incubar uno o más tipos de células, o un lisado de las mismas, con un compuesto de sonda biotinilado para generar proteínas modificadas con un resto de biotina, digerir las proteínas, capturar con avidina o un análogo de la misma, y realizar CL-EM-EM multidimensional para identificar proteínas cinasas modificadas por el compuesto de sonda y los sitios de aducción dichas cinasas.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para medir la síntesis de proteínas en células que comprenden incubar células con un inhibidor irreversible de la proteína diana, formar

lisados de las células en momentos de tiempo específicos e incubar dichos lisados celulares con un compuesto de sonda inventivo para medir la aparición de libre proteína durante un periodo de tiempo prolongado.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso para determinar un programa de dosis en un mamífero para maximizar la ocupación de una proteína cinasa diana que comprende ensayar uno o más tipos de células, o un lisado de las mismas, aisladas del mamífero (derivadas de, por ejemplo, esplenocitos, linfocitos B periféricos, sangre completa, ganglios linfáticos, tejido intestinal, u otros tejidos) de un mamífero administrado con un inhibidor irreversible proporcionado de cualquiera de las fórmulas presentadas en el presente documento, en las que la etapa de ensayo comprende poner en contacto dicho uno o más tejidos, tipos de células, o un lisado de los mismos, con un compuesto de sonda proporcionado y medir la cantidad de proteína cinasa covalentemente modificada por el compuesto de sonda.

Ejemplos

Como se representa en los ejemplos a continuación, en ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto habitual en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Los símbolos y convenciones usados en las siguientes descripciones de procesos, esquemas y ejemplos son de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, Journal of the American Chemical Society o Journal of Biological Chemistry.

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. Todos los compuestos de la presente invención se sintetizaron por procesos desarrollados por los inventores.

Para los ejemplos usando los Esquemas 1 a 17, los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker Avance III 400 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento son en unidades de hercio (Hz). Los patrones de fragmentación describen multiplicidades aparentes y se designan s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), o a (ancho).

Los espectros de masas se obtuvieron en espectrómetros de masas Agilent serie 1200 de Agilent Technologies, usando o bien ionización química atmosférica (APCI) o ionización por electropulverización (ESI). Columna: XBridge C8, 3,5 μm, 4,6 x 50 mm; disolvente A: agua + 0,1 % de TFA; disolvente B: CAN; flujo: 2 ml/min; gradiente: 0 min: 5 % de B, 8 min: 100 % de B, 8,1 min: 100 % de B, 8,5 min: 5 % de B, 10 min 5 % de B.

Se obtuvieron datos de HPLC usando Agilent 1100 series HPLC de Agilent Technologies usando la columna XBridge (C8, 3,5 μm, 4,6 x 50 mm). Disolvente A: agua + 0,1 % de TFA; disolvente B: ACN; flujo: 2 ml/min; gradiente: 0 min: 5 % de B, 8 min: 100 % de B, 8,1 min: 100 % de B, 8,5 min: 5 % de B, 10 min 5 % de B.

Las reacciones de microondas se realizaron usando el sintetizador de microondas Initiator de Biotage usando protocolos convencionales que se conocen en la técnica.

Algunas abreviaturas que podrían aparecer en la presente solicitud son las siguientes:

Ac.	acuosa
BBFO	observación de flúor de banda ancha
BrettPhos	2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
δ	desplazamiento químico
d	deuterio o doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano

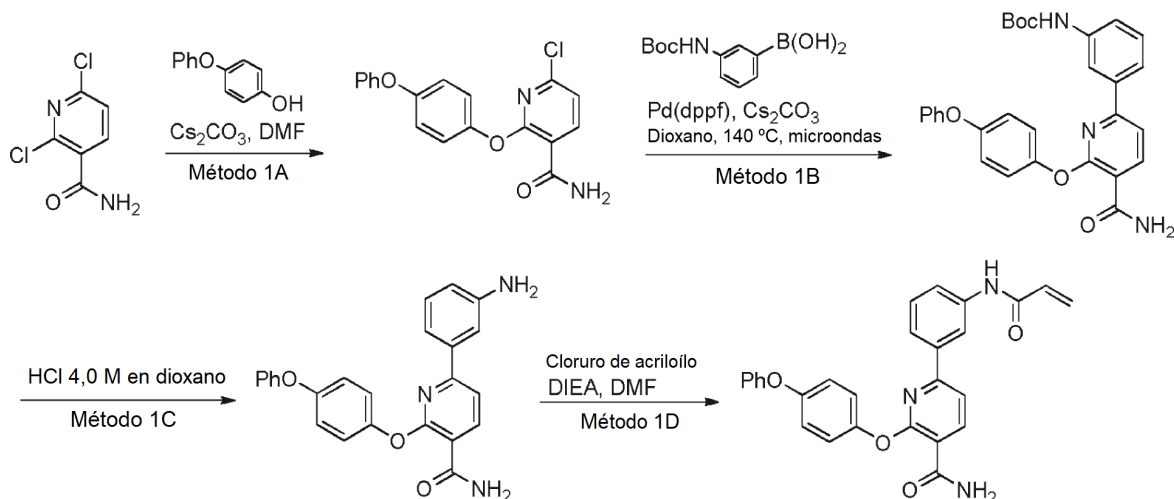
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq.	equivalente
ES	electropulverización
h	hora
^1H	protón
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IR	infrarrojos
J	constante de acoplamiento
K	kelvin
CL	cromatografía de líquidos
m	multiplete o meta
M	ion molecular
Me	metilo
MHz	megahercio
min	minuto
ml	mililitro
EM	espectrometría de masas
m/z	relación entre masa y carga
N	normalidad (equivalente por litro)
RMN	resonancia magnética nuclear
Pet.	petróleo
RBF	matraz redondo
TA	temperatura ambiente
RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
s	singlete

TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina
UFLC	cromatografía de líquidos ultra-rápida
UV	ultravioleta
V	volumen
TV	temperatura variable

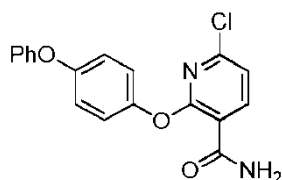
Los números de compuesto utilizados en los ejemplos a continuación corresponden a los números de compuesto expuestos arriba. **Solo los compuestos 63, 86, 102, 177 y 191 forman parte de la invención. Todos los otros compuestos son o bien ejemplos de referencia o productos intermedios.**

5 Ejemplo 1

Esquema 1



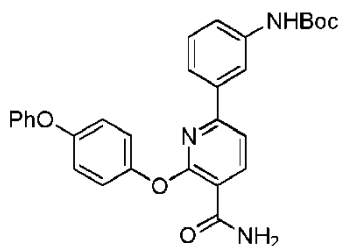
Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 1:



6-cloro-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (Método 1A)

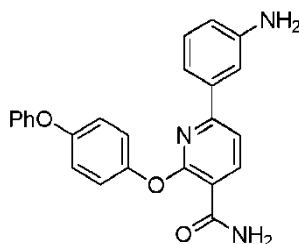
- 10 Se añadió carbonato de cesio (3,53 g; 10,83 mmoles; 2,20 eq.) a un vial de microondas que contenía 2,6-dicloro-nicotinamida (940,00 mg; 4,92 mmoles; 1,00 eq.) y 4-fenoxifenol (962,16 mg; 5,17 mmoles; 1,05 eq.) en DMF (25,00 ml; 259,39 mmoles; 52,71 eq.).

- Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se añadió a 200 ml de agua y solidificó un precipitado. Se filtró el sólido y se aclaró con agua. El sólido blanco se disolvió en 50 ml de AE y se lavó con agua (2x15 ml), NaHCO₃ sat (1x15 ml) y salmuera (1x15 ml); se secó (Na₂SO₄); se filtró; y se concentró proporcionando la 6-cloro-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (1,60 g, 83 %) como un sólido blanquecino. EM: $m/z = 341$ [M+H]⁺.
- 15



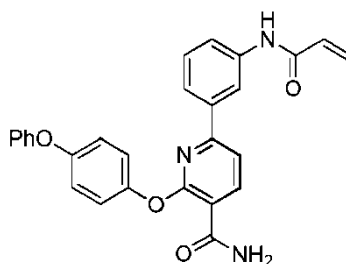
(3-(5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (Método 1B)

A un vial de reacción con barra de agitación magnética se añadió 6-cloro-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (175,00 mg; 0,51 mmoles; 1,00 eq.), ácido 3-Boc-aminofenilborónico (146,09 mg; 0,62 mmoles; 1,20 eq.), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (41,94 mg; 0,05 mmoles; 0,10 eq.). Se evacuó el disolvente y se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió [1,4]dioxano (3,00 ml) y carbonato de cesio (770,34 µl; 1,54 mmoles; 3,00 eq.) y entonces se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno otra vez. Se agitó a 150 °C en un microondas durante 10 min. Se concentró la reacción, se redisolvió en acetato de etilo (3 ml), se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage): columna de 25 g usando 25 % de acetato de etilo/ hexanos isocrático durante 1 min, luego aumentó hasta 50 % de acetato de etilo/ hexanos durante 5 min a un caudal de 25 ml/min. Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron proporcionando el (3-(5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (187 mg, 73 %) como un sólido blanco. EM: $m/z = 498 [M+H]^+$.



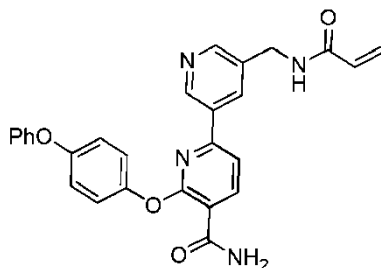
6-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (Método 1C)

En un matraz redondo de 100 ml con barra de agitación magnética se suspendió éster *tert*-butílico de ácido {3-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-fenil}-carbámico (182,00 mg; 0,37 mmoles; 1,00 eq.) en MeOH (10 ml) y se trató con HCl 4,0 M/ dioxano (10 ml). La reacción se volvió homogénea después de 5 min. Después de 16 h se concentró la reacción, se expulsó con tolueno y se dispuso bajo alto vacío a 35 °C durante 1 h. Se supuso 100 % de rendimiento de 6-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (sólido blanquecino). EM: $m/z = 398 [M+H]^+$.

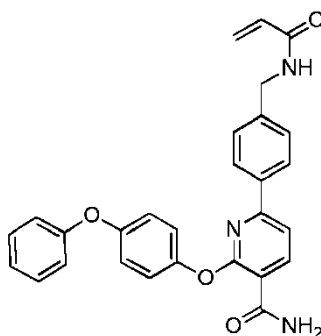


6-(3-acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (Método 1D) (80) (ejemplo de referencia)

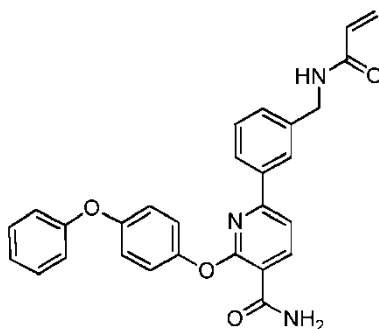
En un matraz redondo de 100 ml con barra de agitación magnética se suspendió diclorhidrato de 6-(3-amino-fenil)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (174,03 mg; 0,37 mmoles; 1,00 eq.) en DCE (10 ml). Entonces se trató la suspensión con agitación con DIPEA (257,79 µl; 1,48 mmoles; 4,00 eq.) y se volvió homogénea la reacción. A la solución con agitación se añadió entonces cloruro de acrilóilo (31,56 µl; 0,39 mmoles; 1,05 eq.). Después de 5 min se concentró la reacción dando un sólido que se redisolvió en DMSO (2 ml) y se purificó por HPLC prep: C-18 (10 µm), 30 x 150 mm, 0,1 % de fases móviles modificadas con HCO2H (A = agua, B = ACN), Método 25 % de ACN isocrático durante 1 min, luego aumentó hasta 75 % de ACN durante 15 min a 60 ml/min. Se combinaron las fracciones de producto y se liofilizaron proporcionando la 6-(3-acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (35 mg, 19 %) como un sólido blanco. HPLC: 100 % de pureza. EM $m/z = 452 [M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, dms o - d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,37 - 8,15 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H).

Ejemplo 2**5'-(acrilamidometil)-6-(4-fenoxifenoxi)-[2,3'-bipiridin]-5-carboxamida (84) (ejemplo de referencia)**

5 Se prepararon 61 mg de 5'-(acrilamidometil)-6-(4-fenoxifenoxi)-[2,3'-bipiridin]-5-carboxamida (39 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, éster *terc*-butilico de ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. HPLC: 100 % de pureza. EM: m/z = 467 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (d, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (dd, 3H), 7,42 (t, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,26 (dd, 1H), 6,13 (dd, 2,2 Hz, 1H), 5,62 (dd, 2,2 Hz, 1H), 4,41 (d, 2H).

10 Ejemplo 3**6-(4-(acrilamidometil)fenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (89) (ejemplo de referencia)**

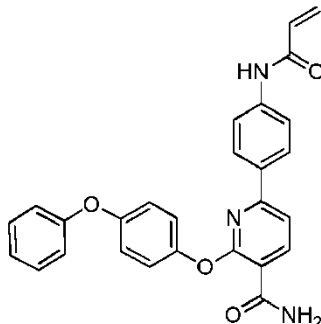
15 Se prepararon 96 mg de 6-(4-(acrilamidometil)fenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (51 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-fenil)borónico y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. HPLC: 99,7 % de pureza. EM: m/z = 466 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,81 (dd, 5H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,19 - 7,10 (m, 3H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 6,30 (dd, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,64 (dd, 1H), 4,39 (d, 2H).

Ejemplo 4**20 6-(3-(acrilamidometil)fenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (98) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 80 mg de 6-(3-(acrilamidometil)fenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (43 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. HPLC 100 % de pureza. EM: m/z = 466 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (t,

1H), 8,30 (d, 1H), 7,91 - 7,68 (m, 5H), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 7,05 (dd, Hz, 2H), 6,28 (dd, 1H), 6,13 (dd, 1H), 5,62 (dd, 1H), 4,38 (d, 2H).

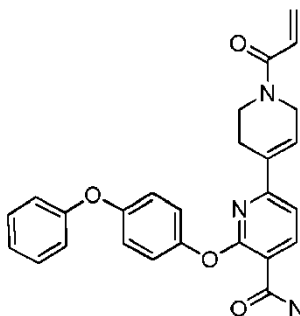
Ejemplo 5



5 6-(4-acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (159) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 65 mg de 6-(4-acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (54 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)fenil)borónico y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. HPLC 100 % de pureza. EM: $m/z = 452$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,75 (dd, 5H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 7,05 (dd, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H).

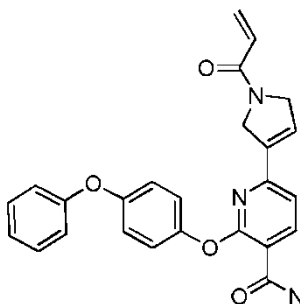
Ejemplo 6



1'-acrilóil-6-(4-fenoxifenoxi)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-5-carboxamida (69) (ejemplo de referencia)

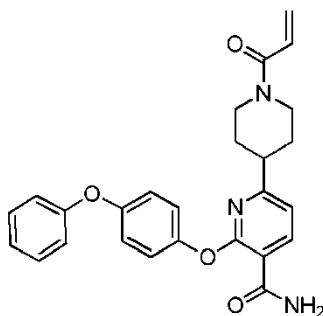
Se prepararon 38 mg de 1'-acrilóil-6-(4-fenoxifenoxi)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-5-carboxamida (36 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. HPLC 100 % de pureza. EM: $m/z = 442$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,38 (dd, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,13 (dd, 3H), 7,01 (d, 2H), 6,94 - 6,69 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,38 (d, 2H).

Ejemplo 7

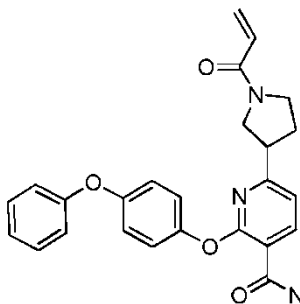


6-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (88) (ejemplo de referencia)

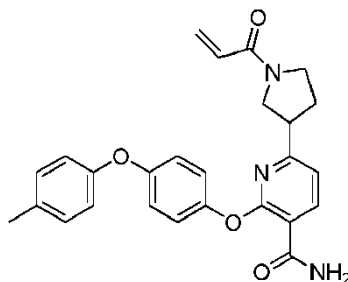
- Se prepararon 52 mg de 6-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (62 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. HPLC 100 % de pureza. EM: m/z = 428 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (dd, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 3H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 6,96 (m, 5H), 6,55 (ddd, 2H), 6,20 (dt, 1H), 5,70 (ddd, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (s, 2H).

Ejemplo 8**6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (64) (ejemplo de referencia)**

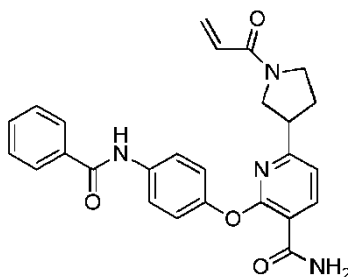
- Se preparó 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida 34 (32 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. Se redujo el penúltimo producto protegido con Boc tetrahidropiridina a la piperidina protegida con Boc por hidrogenólisis convencional (10 % de Pd-C, globo de H_2). HPLC 100 % de pureza. EM: m/z = 444 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, 7,72 (s, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,14 (t, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,13 (t, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,76 (t, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,49 - 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 9**6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (70) (ejemplo de referencia)**

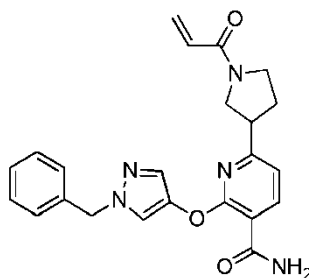
- Se prepararon 52 mg de 6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (61 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. Se redujo el penúltimo producto protegido con Boc tetrahidropiridina a la piperidina protegida con Boc por hidrogenólisis convencional (10 % de Pd-C, globo de H_2). HPLC 100 % de pureza. EM: m/z = 430 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (dd, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,40 (dd, 2H), 7,27 - 7,09 (m, 4H), 7,04 (t, 4H), 6,52 - 6,38 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,65 - 5,55 (m, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,16 (ddt, 1H), 2,02 - 1,75 (m, 1H).

Ejemplo 10**6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(4-(p-toliloxi)fenoxi)nicotinamida (81) (ejemplo de referencia)**

- Se preparó 6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-2-(4-p-toliloxi-fenoxi)-nicotinamida (100,00 mg; 45,7 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(p-toliloxi)fenol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. Se redujo el penúltimo producto protegido con Boc tetrahidropiridina a la piperidina protegida con Boc por hidrogenólisis convencional (10 % de Pd-C, globo de H₂). HPLC 98,9 % de pureza. EM: $m/z = 444,2$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,12 (dd, J = 6,00, 7,62 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 5H), 7,00-6,99 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 6,48-6,40 (m, 1H), 6,11-6,06 (m, 1H), 5,62-5,57 (m, 1H), 3,82-3,63 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H).

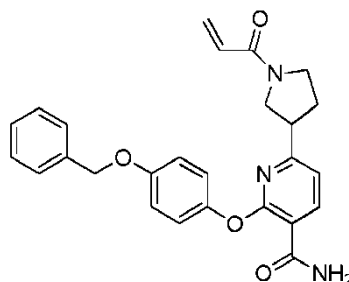
Ejemplo 11**6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(4-benzamidofenoxi)nicotinamida (99) (ejemplo de referencia)**

- Se preparó 6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-2-(4-benzoilamino-fenoxi)-nicotinamida (45,00 mg; 0,10 mmoles; 28,5 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, N-(4-hidroxifenil)benzamida, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. Se redujo el penúltimo producto protegido con Boc tetrahidropiridina a la piperidina protegida con Boc por hidrogenólisis convencional (10 % de Pd-C, globo de H₂). HPLC 99,3 % de pureza. EM: $m/z = 457,2$ [M+H]⁺. 400 MHz, DMSO-d₆: 10,29 (s, 1H), 8,13 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,36, 6,84 Hz, 2H), 7,81-7,74 (m, 4H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 3H), 6,47-6,39 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,61-5,55 (m, 1H), 3,83-3,65 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,43-3,28 (m, 1H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,98-1,75 (m, 1H).

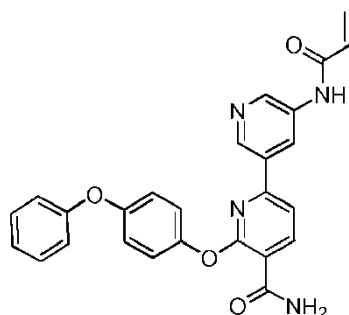
Ejemplo 12

3-(4-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)oxi)-5-carbamoylpiridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (104) (ejemplo de referencia)

Se preparó 6-(1-acriloyl-pirrolidin-3-il)-2-(1-bencil-1H-pirazol-4-iloxi)-nicotinamida (85,00 mg; 37,4 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 1-bencil-1H-pirazol-4-ol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acriloylo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. Se redujo el penúltimo producto protegido con Boc tetrahidropiridina a la piperidina protegida con Boc por hidrogenólisis convencional (10 % de Pd-C, globo de H₂). HPLC-UV: 98,5 % de pureza. EM/CL $m/z = 418 [M + H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,64 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,08 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 4H), 6,81 (d, J = 10,08 Hz, 1H), 6,61-6,52 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 6,10-6,08 (m, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,63-3,48 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 1H), 2,22-1,90 (m, 2H).

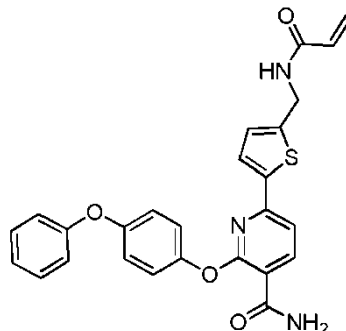
Ejemplo 13**6-(1-acriloylpirrolidin-3-il)-2-(4-(benzyl)phenoxy)nicotinamida (105) (ejemplo de referencia)**

Se preparó 6-(1-acriloyl-pirrolidin-3-il)-2-(4-benzylphenoxy)-nicotinamida (100,00 mg; 35,1 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 1-bencil-1H-pirazol-4-ol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acriloylo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. Se redujo el penúltimo producto protegido con Boc tetrahidropiridina a la piperidina protegida con Boc por hidrogenólisis convencional (10 % de Pd-C, globo de H₂). HPLC-UV: 98,5 % de pureza. EM/CL $m/z = 444,2 [M + H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,12-8,10 (m, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,46-6,37 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 5,63-5,59 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,10-3,63 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H).

Ejemplo 14**5'-acrilamido-6-(4-fenoxifenoxi)-[2,3'-bipiridin]-5-carboxamida (75) (ejemplo de referencia)**

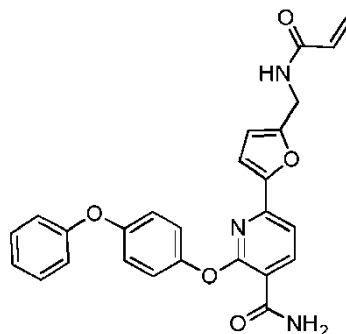
Se prepararon 16 mg de 5'-acrilamido-6-(4-fenoxifenoxi)-[2,3'-bipiridin]-5-carboxamida (9 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)borónico y cloruro de acriloylo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D HPLC 98 % de pureza. EM: $m/z = 453 [M + H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,77 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,83 (t, 3H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 7,19 - 7,01 (m, 5H), 6,45 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,82 (d, 1H).

Ejemplo 15

**6-(5-(acrilamidometil)tiofen-2-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (160) (ejemplo de referencia)**

5 Se prepararon 102 mg de 6-(5-(acrilamidometil)tiofen-2-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (62 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)borónico y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. HPLC 99 % de pureza. EM: $m/z = 472$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,63 (dd, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,13 (dd, 3H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,47 (d, 2H).

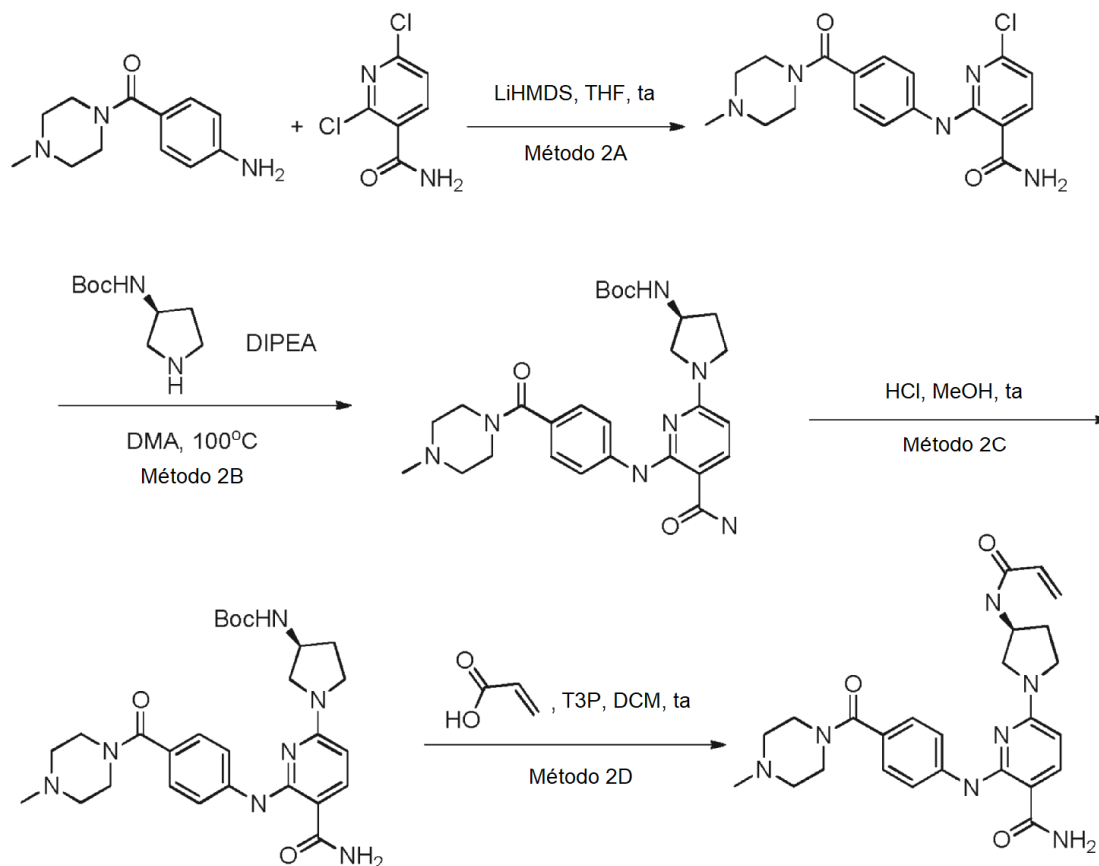
Ejemplo 16

**6-(5-(acrilamidometil)furano-2-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (161) (ejemplo de referencia)**

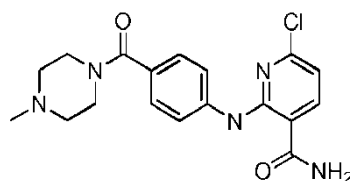
10
15 Se prepararon 100 mg de 6-(5-(acrilamidometil)furano-2-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (69 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)furano-2-il)borónico y cloruro de acrilóilo usando los métodos 1A, 1B, 1C y 1D. HPLC 99 % de pureza. EM: $m/z = 456$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,49 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (t, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,42 (d, 2H).

Ejemplo 17

Esquema 2



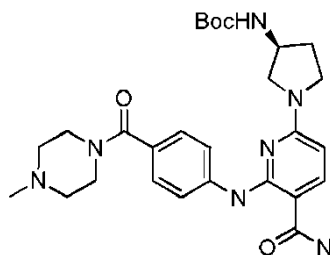
Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 2:



5

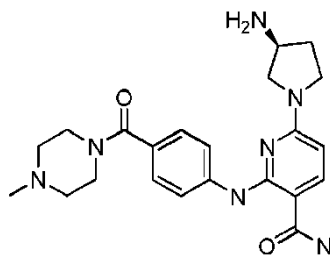
6-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)amino)nicotinamida (Método 2A)

10 A un vial de microondas que contenía 2,6-dicloro-nicotinamida (150,00 mg; 0,79 mmoles; 1,00 eq.) y (4-amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (206,64 mg; 0,94 mmoles; 1,20 eq.) se añadió THF (10,00 ml; 123,43 mmoles; 157,18 eq.) y bis(trimetilsilil)amida de sodio (2,30 ml; 2,36 mmoles; 3,00 eq.) a -78 °C. La reacción se agitó a ta durante 1,5 h antes de inactivarse con 1 ml de solución sat. De NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas combinadas, se concentraron y se llevaron a la siguiente etapa. EM: m/z = 374 [M+H]⁺



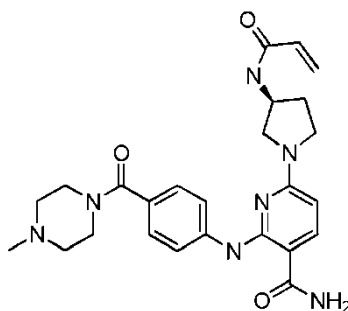
(1-(5-carbamoyl-6-((4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)amino)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (Método 2B)

- 5 A un vial de microondas que contenía 6-cloro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (136,00 mg; 0,36 mmoles; 1,00 eq.) y éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (74,53 mg; 0,40 mmoles; 1,10 eq.) en DMA (3,00 ml; 38,91 mmoles; 106,95 eq.) se añadió DIPEA (0,18 ml; 1,09 mmoles; 3,00 eq.). La reacción se agitó a 100 °C durante 24 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: m/z = 524 [M+H]⁺



- 10 **clorhidrato de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)amino)nicotinamida (Método 2C)**

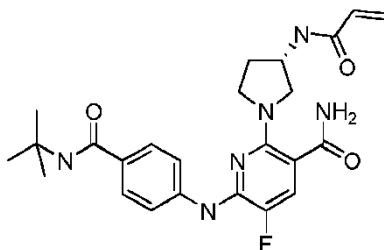
- 15 A un vial de reacción que contenía éster *terc*-butilico de ácido ((S)-1-{5-carbamoyl-6-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-piridin-2-il} -pirrolidin-3-il)-carbámico (190,49 mg; 0,36 mmoles; 1,00 eq.) en metanol (3,00 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (1,00 ml; 3,64 mmoles; 10,00 eq.). La reacción se agitó a ta durante 2 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: m/z = 424 [M+H]⁺



(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)amino)nicotinamida (Método 2D) (11) (ejemplo de referencia)

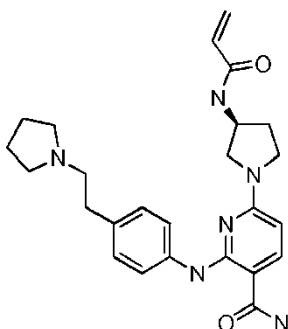
- 20 A un vial de reacción de 10 ml que contenía el clorhidrato de 6-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (165,59 mg; 0,36 mmoles; 1,00 eq.) en 1,2-dicloroetano (4,00 ml; 50,53 mmoles; 140,35 eq.) se añadió ácido acrílico (30,22 µl; 0,43 mmoles; 1,20 eq.) y etil-diisopropil-amina (0,30 ml; 1,80 mmoles; 5,00 eq.). La mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir lentamente 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfinano (145,00 µl; 0,36 mmoles; 1,00 eq.). Se agitó la mezcla obtenida a ta durante 1 h antes de concentrarse y se purificó por pre-HPLC ácida. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron durante la noche proporcionando el producto del título (sal de TFA, 7,2 mg, 3,4 % de rendimiento)
- 25 como un sólido blanco. HPLC: 93 %, RT=2,18 min. EM: m/z = 478 [M+H]⁺, RT=2,19 min. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 12,0 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 18

**(S)-2-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-6-((4-(*tert*-butilcarbamoyl)fenil)amino)-5-fluoronicotinamida (3)** (ejemplo de referencia)

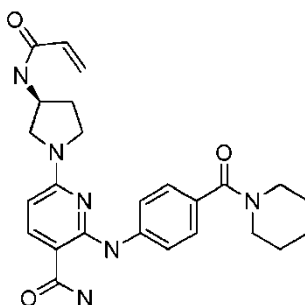
- 5 Se prepararon 15,1 mg de (S)-2-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-6-((4-(*tert*-butilcarbamoyl)fenil)amino)-5-fluoronicotinamida (24 %) a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-amino-*N*-(*tert*-butílico de ácido (*S*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 90,3 %, RT= 3,81 min. EM: $m/z = 469 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 11,8 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 19

**6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (16)** (ejemplo de referencia)

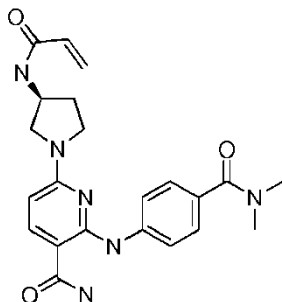
- 15 Se prepararon 13,7 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (42 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, éster *tert*-butílico de ácido (*S*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,40 min. EM: $m/z = 449 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 11,8 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,62 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 20

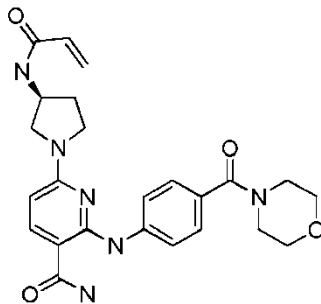


6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (21) (ejemplo de referencia)

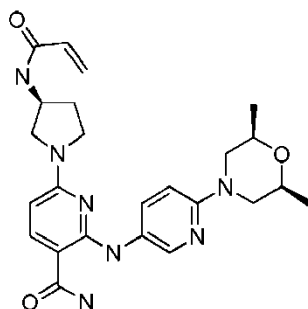
Se prepararon 23,2 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (43 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, (4-aminofenil)(piperidin-1-il)metanona, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 98,6 %, RT= 3,81 min. EM: m/z = 463 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 7,13 (m, 3H), 6,53 (d, 2H), 5,51 (d, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,61-3,0 (m, 7H), 1,52 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,75 (m, 6H).

Ejemplo 21**6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-dimetilcarbamoil-fenilamino)-nicotinamida (26) (ejemplo de referencia)**

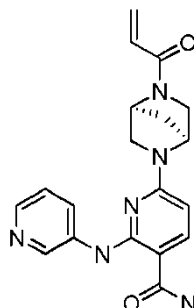
Se prepararon 19,0 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-dimetilcarbamoil-fenilamino)-nicotinamida (26 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-amino-*N,N*-dimetilbenzamida, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 95,1 %, RT= 3,21 min. EM: m/z = 423 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,8 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 22**6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (35) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 25,4 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (32 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, (4-aminofenil)(morfolino)metanona, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,5 %, RT= 2,77 min. EM: m/z = 465 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,50-3,75 (m, 11H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

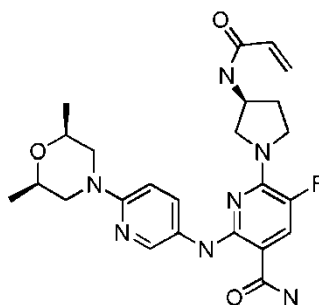
Ejemplo 23**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nicotinamida (37) (ejemplo de referencia)**

- 5 Se prepararon 35,1 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nicotinamida (29 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 6-(cis-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-amina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 97,9 %, RT= 3,49 min. EM: m/z = 466 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,56 - 8,21 (m, 2H), 8,05 - 7,70 (m, 2H), 6,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,39 - 6,02 (m, 2H), 5,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 4,46 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 12,7, 2,3 Hz, 2H), 3,86 - 3,46 (m, 3H), 2,39 - 2,14 (m, 3H), 1,93 (dq, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 1,16 (d, J=6,2Hz, 6H).
- 10

Ejemplo 24

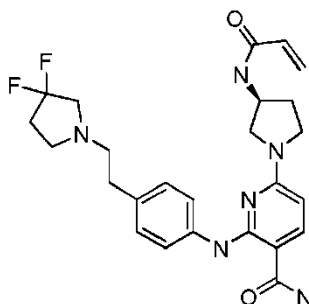
- 15 **6-((1S,4S)-5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(piridin-3-ilamino)nicotinamida (15) (ejemplo de referencia)**

- Se prepararon 8,9 mg de 6-((1S,4S)-5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(piridin-3-ilamino)nicotinamida (33 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, piridin-3-amina, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT=2,0 min. EM: m/z = 365 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 8,27 - 8,11 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,43 - 6,93 (m, 2H), 6,80-6,43 (m, 1H), 6,14 (ddd, J = 16,7, 4,3, 2,4 Hz, 2H), 5,67 (ddd, J = 17,6, 10,2, 2,4 Hz, 2H), 4,98 - 4,53 (m, 2H), 3,84 - 3,43 (m, 3H), 2,01 (dq, J = 29,2, 10,1 Hz, 2H). Se solapan algunos picos con el pico del H₂O.
- 20

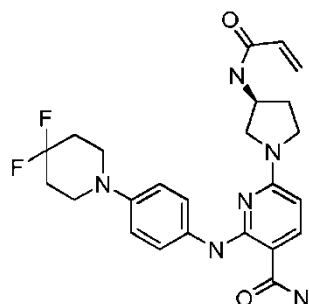
Ejemplo 25

6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfoin-4-il)-piridin-3-ilamino]-5-fluoro-nicotinamida (6)(ejemplo de referencia)

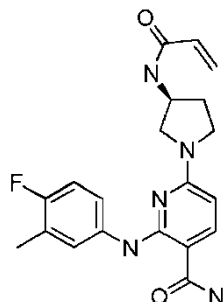
Se prepararon 19,5 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfoin-4-il)-piridin-3-ilamino]-5-fluoro-nicotinamida (42 %) a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 6-(*cis*-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-amina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 95,8 %, RT= 2,39 min. EM: m/z = 484 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (dd, J= 44,0, 2,3 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (q, J= 5,8 Hz, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,73 - 3,47 (m, 3H), 3,12 (dd, J = 11,1, 4,7 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 12,6, 10,5 Hz, 2H), 2,19 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 26**6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-fenilamino]-nicotinamida (24)(ejemplo de referencia)**

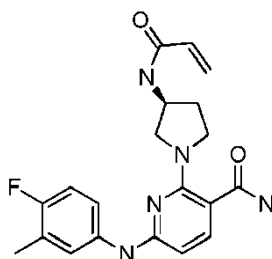
Se prepararon 18,1 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-fenilamino]-nicotinamida (26 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)anilina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 98,7 %, RT= 2,48 min. EM: m/z = 485 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,35 - 6,04 (m, 2H), 5,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 4,48 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 3,89 - 3,48 (m, 3H), 2,50-2,93 (m, 6H), 2,37-2,11 (m, 3H), 1,95 (dq, J = 12,4, 5,9 Hz, 1H), 1,27 (td, J = 7,3, 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 27**6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-fenilamino]-nicotinamida (25)(ejemplo de referencia)**

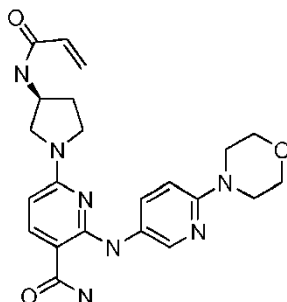
Se prepararon 15,7 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-fenilamino]-nicotinamida (16 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)anilina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 95,0 %, RT=2,86 min. EM: m/z = 471 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 6,99 - 6,84 (m, 2H), 6,24 (dd, J = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 17,1, 2,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,58 - 4,36 (m, 1H), 3,81 - 3,47 (m, 3H), 3,24 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 2,22 (dq, J = 14,5, 7,9 Hz, 1H), 2,06 (tt, J = 14,0, 5,7 Hz, 4H), 1,94 (dq, J = 12,2, 5,5 Hz, 1H).

Ejemplo 28**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-nicotinamida (60)(ejemplo de referencia)**

Se prepararon 5,9 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-nicotinamida (8,5 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fluoro-3-metilanilina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 97,6 %, RT= 2,90 min. EM: m/z = 384 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,2, 2,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,35 (m, 3H), 7,06 - 6,87 (m, 1H), 6,24 (dd, J = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,18 - 5,98 (m, 2H), 5,59 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 11,7, 6,2 Hz, 2H), 3,51 (dt, J = 10,9, 7,0 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 11,2, 5,0 Hz, 1H), 2,26 - 2,00 (m, 4H), 1,87 (dq, J = 12,7, 6,7 Hz, 1H).

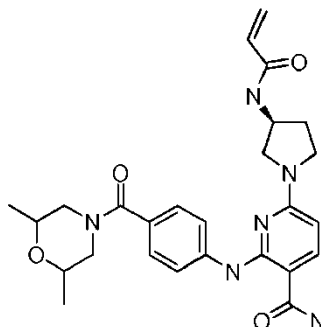
Ejemplo 29**2-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-6-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-nicotinamida (157) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 5,7 mg de 2-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-6-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-nicotinamida (6,9 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fluoro-3-metilanilina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,5 %, RT= 3,7 min. EM: m/z = 384 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,40 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 - 7,61 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,59 - 4,23 (m, 1H), 3,66 (d, J = 56,3 Hz, 3H), 2,33 - 2,12 (m, 4H), 1,97 (q, J = 5,7 Hz, 1H).

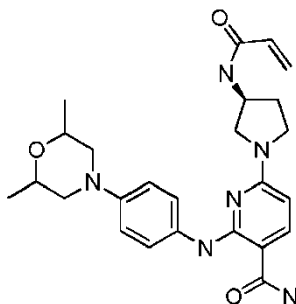
Ejemplo 30

6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (38) (ejemplo de referencia)

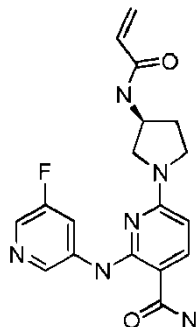
Se prepararon 22,9 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (54 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 6-morfolinopiridin-3-amina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,89 min. EM: m/z = 438 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,6 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,91 d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,50-3,75 (m, 11H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 31**6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (40) (ejemplo de referencia)**

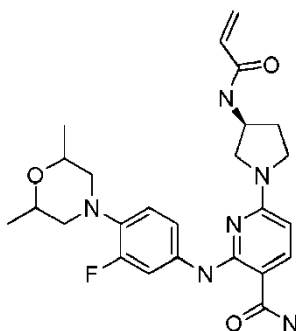
Se prepararon 24,1 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (48 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, (4-aminofenil)(2,6-dimetilmorfolino)metanona, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 90,7 %, RT= 3,79 min (isómero secundario), 3,93 min (isómero principal). EM: m/z = 493 [M+H]⁺. Este producto es una mezcla de dos diaestereómeros. RMN ¹H del isómero principal (DMSO-D₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,23 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,50-3,75 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,26 (d, 6H), 1,09 (s, 4H). Los protones del isómero secundario se solapan con los del isómero principal, difícil de interpretar.

Ejemplo 32**6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-nicotinamida (33) (ejemplo de referencia)**

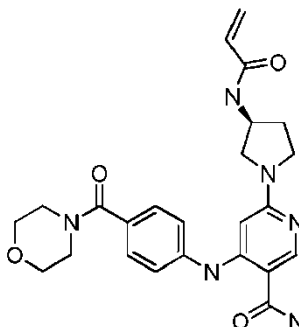
Se prepararon 20,9 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-nicotinamida (37 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, 4-(2,6-dimetilmorfolino)anilina y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 93,7 %, RT= 3,69 min. EM: m/z = 465 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 6,96 - 6,77 (m, 2H), 6,34 - 5,94 (m, 2H), 5,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,48 (h, J = 5,4 Hz, 1H), 3,80 - 3,44 (m, 6H), 2,20 (dt, J = 11,8, 8,3 Hz, 3H), 2,04 - 1,81 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 33**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (51) (ejemplo de referencia)**

5 Se prepararon 12,6 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(5-fluoro-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (22 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, 5-fluoropiridin-3-amina y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 93,7 %, RT= 3,69 min. EM: m/z = 371 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1H), 8,60- 8,37 (m, 3H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,24 (dd, J = 17,1, 9,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 17,2, 2,5 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,68 (m, 3H), 2,24 (dq, J = 13,8, 8,0, 7,5 Hz, 1H), 1,98 (dq, J = 12,1, 5,8 Hz, 1H).

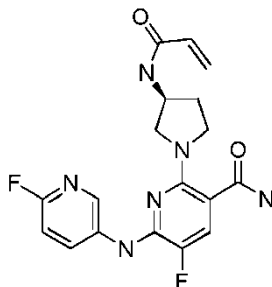
10 Ejemplo 34**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-fluoro-fenilamino]-nicotinamida (27) (ejemplo de referencia)**

15 Se prepararon 19,4 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-fluoro-fenilamino]-nicotinamida (32 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, 4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoroanilina y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 94,8 %, RT= 3,39 min. EM: m/z = 483 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 8,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,02 - 7,86 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,37 - 6,09 (m, 2H), 5,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,48 (m, 5H), 3,16 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,40 - 2,12 (m, 3H), 1,96 (dq, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

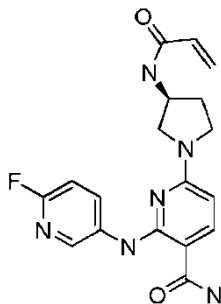
Ejemplo 35

6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-4-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (108) (ejemplo de referencia)

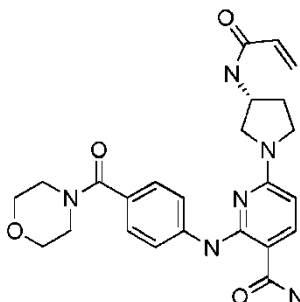
Se prepararon 18,3 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-4-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (24 %) a partir de 4,6-dicloronicotinamida, (4-aminofenil)(morfolino)metanona, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 98,7 %, RT= 2,43 min. EM: m/z = 465 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 7,54 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,19 (d, 2H), 5,44 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,66-3,0 (m, 8H), 1,52 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,83 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,25 (m, 1H).

Ejemplo 36**2-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-fluoro-6-(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (1) (ejemplo de referencia)**

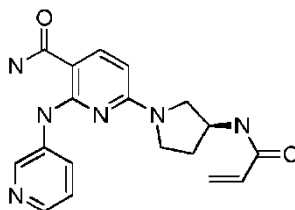
Se prepararon 11,4 mg de 2-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-fluoro-6-(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (17 %) a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 6-fluoropiridin-3-amina, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 96,5 %, RT= 3,27 min. EM: m/z = 389 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,00-7,43 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,96 (s, 1H).

Ejemplo 37**6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (46) (ejemplo de referencia)**

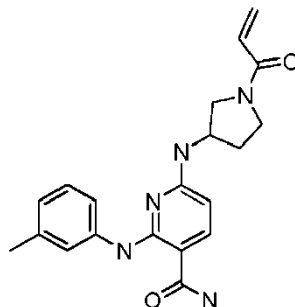
Se prepararon 12,8 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (41 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 6-fluoropiridin-3-amina, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 94,7 %, RT= 3,80 min. EM: m/z = 371 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,96 (s, 1H). Algunos picos estuvieron enterrados bajo el pico del agua.

Ejemplo 38**6-((R)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (47) (ejemplo de referencia)**

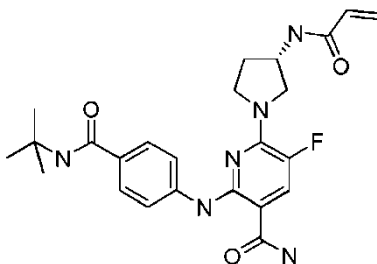
- 5 Se prepararon 33,5 mg de 6-((R)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-nicotinamida (49 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, (4-aminofenil)(morfolino)metanona, éster *terc*-butílico de ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 96,8 %, RT= 2,77 min. EM: m/z = 465 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,50-3,75 (m, 11H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

10 Ejemplo 39**6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(piridin-3-ilamino)-nicotinamida (52) (ejemplo de referencia)**

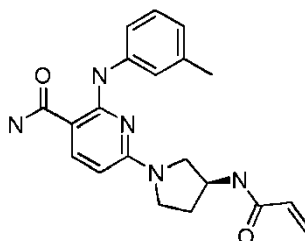
- 15 Se prepararon 19,6 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(piridin-3-ilamino)-nicotinamida (17 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, piridin-3-amina, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,5 %, RT=2,13 min. EM: m/z = 353 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,81 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,14 A(d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,75 (m 3H), 2,25 (s, 1H), 1,96 (s, 1H).

Ejemplo 40**20 6-(1-Acridoil-pirrolidin-3-ilamino)-2-m-tolilamino-nicotinamida (50) (ejemplo de referencia)**

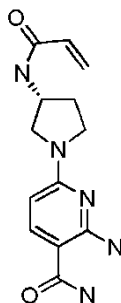
- 25 Se prepararon 15,5 mg de 6-(1-acridoil-pirrolidin-3-ilamino)-2-m-tolilamino-nicotinamida (27 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, *m*-toluidina, 3-aminopirrolidin-1-carboxilato *de terc-butilo* y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 90,0 %, RT= 3,53 min. EM: m/z = 364 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,09 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (ddd, *J* = 49,5, 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,14 (ddd, *J* = 16,8, 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,66 (ddd, *J* = 20,7, 10,2, 2,3 Hz, 1H), 4,63-4,37 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 2,39-2,11 (m, 4H), 2,11 - 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 41**6-((S)-3-Acridolilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-terc-butylcarbamoyl-fenilamino)-5-fluoro-nicotinamida (5) (ejemplo de referencia)**

- 5 Se prepararon 23,6 mg de 6-((S)-3-acridolilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-terc-butylcarbamoyl-fenilamino)-5-fluoro-nicotinamida (45 %) a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-amino-*N*-(terc-butyl)benzamida, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 93,1 %, RT= 4,10 min. EM: m/z = 469 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 9,01 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

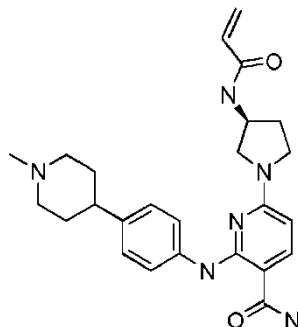
Ejemplo 42**6-((S)-3-Acridolilamino-pirrolidin-1-il)-2-m-tolilamino-nicotinamida (57) (ejemplo de referencia)**

- 15 Se prepararon 17,7 mg de 6-((S)-3-acridolilamino-pirrolidin-1-il)-2-m-tolilamino-nicotinamida (42 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, *m*-toluidina, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 90,0 %, RT= 3,51 min. EM: m/z = 366 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,75 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 43**6-((R)-3-Acridolilamino-pirrolidin-1-il)-2-amino-nicotinamida (61)(ejemplo de referencia)**

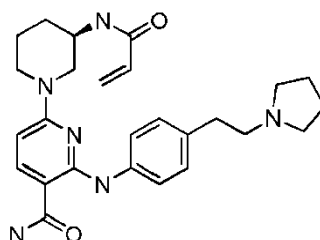
- 20 Se prepararon 35,4 mg de 6-((R)-3-acridolilamino-pirrolidin-1-il)-2-amino-nicotinamida (56 %) a partir de 2-amino-6-cloronicotinamida, éster *terc*-butílico de ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 91,6 %, RT= 1,73 min. EM: m/z = 276 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 6,92 (d, 1H), 5,46 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).

Ejemplo 44

**6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino]-nicotinamida (14) (ejemplo de referencia)**

- 5 Se prepararon 42,1 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino]-nicotinamida (38 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina, éster *terc*-butilico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 90,7 %, RT= 2,32 min. EM: m/z = 449 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 9,2 Hz, 3H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 6,30 - 6,06 (m, 3H), 5,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 4,47 (p, J = 6,6, 6,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 51,8, 12,0 Hz, 4H), 2,89 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,23 (s, 4H), 1,99 (dt, J = 22,4, 13,7 Hz, 3H), 1,67 (dtd, J = 37,1, 13,4, 12,7, 3,6 Hz, 5H).
- 10

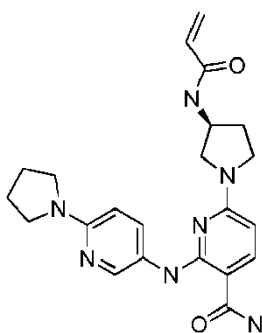
Ejemplo 45



- 15 **(R)-3-Acridoilamino-6'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico ácido amida(56)(ejemplo de referencia)**

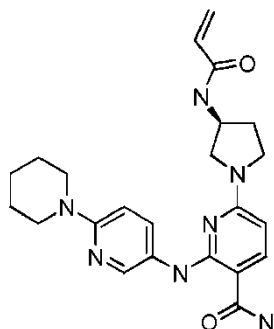
- Se prepararon 27,3 mg de amida de ácido (*R*)-3-acridoilamino-6'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (44 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,63 min. EM: m/z = 462 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,25 (m, 3H), 5,11 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (s, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,51 (m, 2H).
- 20

Ejemplo 46

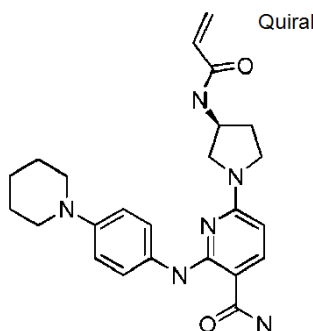


6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (41) (ejemplo de referencia)

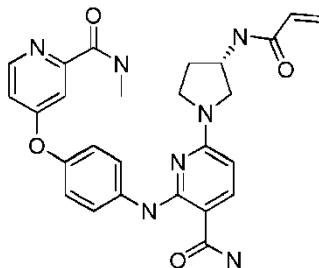
Se prepararon 18,4 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (22 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina, éster *terc*-butilico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,62 min. EM: m/z = 422 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,50 - 8,26 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 13,0, 8,8 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 17,3, 10,2 Hz, 1H), 6,17 - 6,03 (m, 1H), 5,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,69 - 5,50 (m, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,21 (dt, J = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,83 (m, 5H).

Ejemplo 47**(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (39) (ejemplo de referencia)**

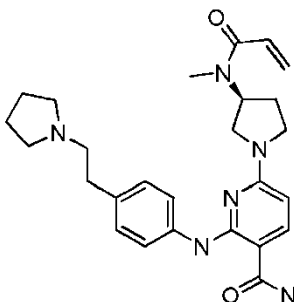
Se prepararon 41,6 mg de (S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)nicotinamida (43 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amina, éster *terc*-butilico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 98,2 %, RT= 2,86 min. EM: m/z = 436 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 - 7,82 (m, 1H), 7,17 - 6,96 (m, 2H), 6,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,54 - 5,43 (m, 2H), 5,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 7,2, 4,9 Hz, 1H), 3,78 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 11,3, 6,3 Hz, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,59 (m, 5H), 1,55 (dq, J = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 1,28 (dq, J = 12,4, 5,9 Hz, 1H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 48**6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-nicotinamida (31) (ejemplo de referencia)**

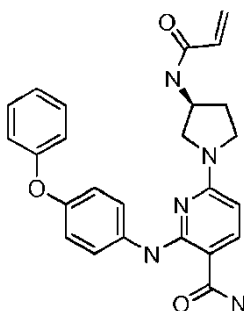
Se prepararon 27,4 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-nicotinamida (46 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(piperidin-1-il)anilina, éster *terc*-butilico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 93,4 %, RT= 2,51 min. EM: m/z = 435 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,38 - 6,05 (m, 2H), 5,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,61 (dt, J = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 4,46 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 3,80 - 3,46 (m, 3H), 3,03 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,21 (dq, J = 13,9, 7,4 Hz, 1H), 1,93 (dq, J = 11,7, 5,7, 5,2 Hz, 1H), 1,63 (p, J = 5,6 Hz, 4H), 1,51 (p, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo 49**6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2-metilcarbamoil-piridin-4-iloxi)-fenilamino]-nicotinamida (36) (ejemplo de referencia)**

- 5 Se prepararon 33,7 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2-metilcarbamoil-piridin-4-iloxi)-fenilamino]-nicotinamida (41 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4-aminofenoxi)-N-metilpicolinamida, éster *terc*-butilico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 97,2 %, RT= 3,03 min. EM: m/z = 502 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,75 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 6,23 (dd, *J* = 17,1, 9,9 Hz, 1H), 6,21 - 6,04 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,69 - 5,53 (m, 1H), 4,48 (q, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,67 (m, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,22 (dq, *J* = 15,0, 8,1, 7,6 Hz, 1H), 1,94 (dq, *J* = 10,0, 4,7, 4,1 Hz, 1H).

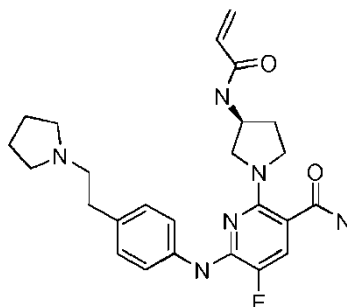
Ejemplo 50**6-[(S)-3-(Acridoil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (30) (ejemplo de referencia)**

- 15 Se prepararon 9,1 mg de 6-[(S)-3-(acridoil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (21 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4-aminofenoxi)-N-metilpicolinamida, metil(pirrolidin-3-il)carbamatato de (*S*)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,6 %, RT= 2,60 min. EM: m/z = 463 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,14 (dd, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,75 (m, 3H), 2,70-3,0 (m, 5H), 2,25 (m, 2H), 1,87 (m, 4H).

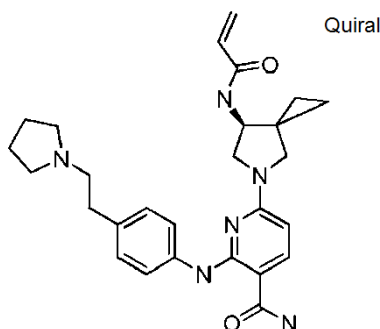
Ejemplo 51

6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenilamino)-nicotinamida (54) (ejemplo de referencia)

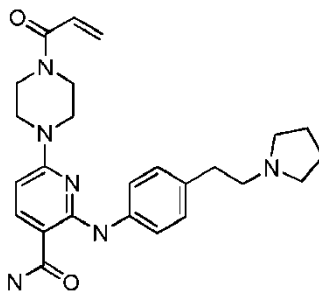
Se prepararon 44,5 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenilamino)-nicotinamida (54 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxianilina, éster *terc*-butilico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,27 min. EM: m/z = 444 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 4H), 6,23 (dd, J = 17,2, 9,8 Hz, 1H), 6,17 - 6,05 (m, 1H), 5,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,68 - 5,53 (m, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 1H), 3,64 (d, J = 50,0 Hz, 3H), 3,38 (s, 1H), 2,21 (dq, J = 14,1, 7,4 Hz, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 1H).

Ejemplo 52**2-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-fluoro-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (4) (ejemplo de referencia)**

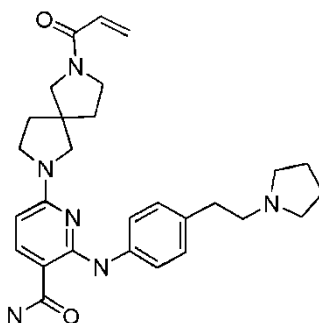
Se prepararon 14,4 mg de 2-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-fluoro-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (39 %) a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, éster *terc*-butilico de ácido (*S*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,28 min. EM: m/z = 467 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 - 7,36 (m, 2H), 7,25 - 7,00 (m, 3H), 6,32 - 6,00 (m, 2H), 5,59 (dt, J = 10,1, 1,5 Hz, 1H), 4,33 (h, J = 6,1 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 14,1, 11,1, 6,8 Hz, 2H), 3,44 (dt, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 1H), 3,09 - 2,67 (m, 8H), 2,12 (dq, J = 13,2, 6,9 Hz, 1H), 1,94 - 1,69 (m, 5H).

Ejemplo 53**6-((S)-7-Aciloilamino-5-aza-spiro[2,4]hept-5-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (7) (ejemplo de referencia)**

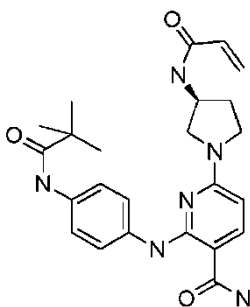
Se prepararon 12,2 mg de 6-((S)-7-Aciloilamino-5-aza-spiro[2,4]hept-5-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (29 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, 5-azaspiro[2,4]heptan-7-il-carbamato de (*S*)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT=2,89 min. EM: m/z=475 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,28 (dd, J = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,11 (dt, J = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,60 (dt, J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 42,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 4H), 1,68 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 0,87 - 0,55 (m, 4H).

Ejemplo 54**6-(4-Acridoil-pyperazin-1-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (12) (ejemplo de referencia)**

5 Se prepararon 25,7 mg de 6-(4-acridoil-piperazin-1-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (28 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,89 min. EM: m/z = 475 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,96 - 6,75 (m, 1H), 6,32 - 6,02 (m, 2H), 5,82 - 5,52 (m, 1H), 3,68 (d, J = 21,4 Hz, 8H), 2,69 (q, J = 18,0, 13,2 Hz, 4H), 1,69 (d, J = 5,3 Hz, 4H). Se solapan cuatro protones con los picos de disolvente.

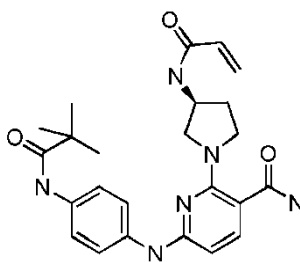
10 Ejemplo 55**6-(7-Acridoil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (20) (ejemplo de referencia)**

15 Se prepararon 28,1 mg de 6-(7-acridoil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (34 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, 2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,5 %, RT= 3,69 min. EM: m/z = 489 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,60 (td, J = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,25 - 6,05 (m, 1H), 5,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,55 (m, 1H), 3,86 - 3,16 (m, 12H), 2,78 - 2,57 (m, 4H), 1,95 (dt, J = 33,9, 6,9 Hz, 4H), 1,68 (q, J = 3,3, 2,6 Hz, 4H).

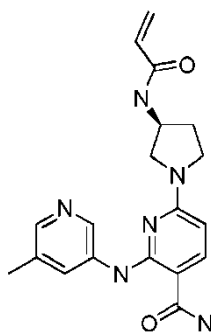
20 Ejemplo 56

6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-nicotinamida (59) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 29,3 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-nicotinamida (42 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, *N*-(4-aminofenil)pivalamida, éster *terc*-butílico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 90,0 %, RT= 2,91 min. EM: m/z = 451 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 - 8,99 (m, 1H), 8,96 - 8,79 (m, 1H), 8,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,34 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,36 - 6,18 (m, 1H), 6,18 - 5,97 (m, 2H), 5,60 (dd, *J* = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (q, *J* = 5,7, 5,0 Hz, 1H), 3,74 - 3,42 (m, 3H), 3,22 (dd, *J* = 12,1, 4,8 Hz, 1H), 2,21 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,67 (m, 1H), 1,32 - 1,14 (m, 9H).

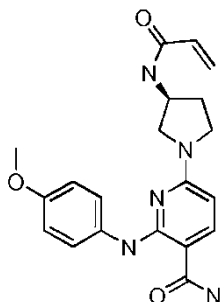
Ejemplo 57**2-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-6-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-nicotinamida (156) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 5,7 mg de 2-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-6-[4-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilamino]-nicotinamida (5 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, *N*-(4-aminofenil)pivalamida, éster *terc*-butílico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 96,5 %, RT= 3,5 min. EM: m/z = 451 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 - 11,34 (m, 1H), 9,32 - 8,86 (m, 1H), 8,47 - 8,20 (m, 1H), 8,13 - 7,90 (m, 1H), 7,84 - 7,34 (m, 5H), 6,24 (ddt, *J* = 17,3, 9,9, 1,5 Hz, 1H), 6,18 - 6,00 (m, 1H), 3,89 - 3,45 (m, 3H), 6,00 - 5,82 (m, 1H), 5,71 - 5,46 (m, 1H), 4,70 - 4,35 (m, 1H), 2,23 (dq, *J* = 14,5, 7,5 Hz, 1H), 1,95 (dd, *J* = 12,1, 6,7 Hz, 1H), 1,32 - 1,14 (m, 9H).

Ejemplo 58**6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (55) (ejemplo de referencia)**

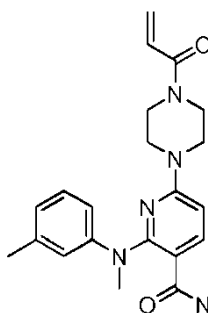
Se prepararon 18,7 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(5-metil-piridin-3-ilamino)-nicotinamida (31 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 5-metilpiridin-3-amina, éster *terc*-butílico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 91,2 %, RT= 2,23 min. EM: m/z = 367 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 - 7,85 (m, 2H), 6,24 (dd, *J* = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 17,1, 2,5 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,68 - 4,33 (m, 1H), 3,67 (d, *J* = 59,7 Hz, 3H), 2,29 (s, 4H), 1,97 (dq, *J* = 12,4, 5,9 Hz, 1H).

Ejemplo 59

**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-metoxi-fenilamino)-nicotinamida (45) (ejemplo de referencia)**

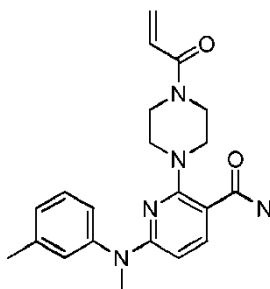
Se prepararon 12,9 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-metoxi-fenilamino)-nicotinamida (33 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-metoxipiridin-3-amina, éster *terc*-butilico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 97,2 %, RT= 2,80 min. EM: m/z = 382 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,98 - 6,75 (m, 2H), 6,24 (dd, *J* = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,34 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,21 (dq, *J* = 13,9, 7,3 Hz, 1H), 1,93 (dq, *J* = 12,1, 5,7 Hz, 1H).

Ejemplo 60

**6-(4-Acriloil-piperazin-1-il)-2-(metil-m-tolil-amino)-nicotinamida (58) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 25,1 mg de 6-(4-acriloil-piperazin-1-il)-2-(metil-m-tolil-amino)-nicotinamida (8,2 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, *N*,3-dimetilanilina, piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 96,2 %, RT= 3,40 min. EM: m/z = 380 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,00 - 6,77 (m, 2H), 6,75 - 6,53 (m, 4H), 6,15 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 3,67 (m, 8H), 2,21 (s, 3H).

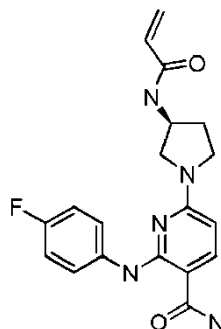
Ejemplo 61

**2-(4-Acriloil-piperazin-1-il)-6-(metil-m-tolil-amino)-nicotinamida (158) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 2-(4-acriloil-piperazin-1-il)-6-(metil-m-tolil-amino)-nicotinamida 8,8 mg (3,2 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, *N*,3-dimetilanilina, éster *terc*-butilico de ácido (*R*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 3,82 min. EM: m/z = 380 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ

7,88 - 7,62 (m, 2H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 - 7,01 (m, 4H), 7,00 - 6,77 (m, 1H), 6,75 - 6,56 (m, 1H), 6,14 (dd, $J = 16,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,71 (dt, $J = 10,3, 2,7$ Hz, 1H), 3,84 - 3,51 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Se solapan dos protones con los picos de disolvente.

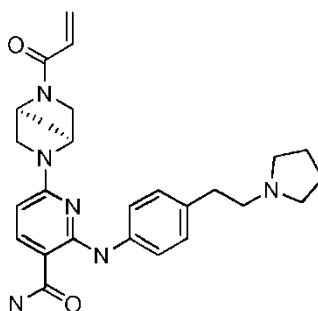
Ejemplo 62



6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fluoro-fenilamino)-nicotinamida (48) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 17,0 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fluoro-fenilamino)-nicotinamida (17 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fluoroanilina, piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 96,1 %, RT= 3,46 min. EM: $m/z = 370$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,86 - 7,64 (m, 2H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 6,34 - 6,05 (m, 2H), 5,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 9,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,47 (h, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,87 - 3,45 (m, 3H), 2,21 (dq, $J = 13,9, 7,5$ Hz, 1H), 2,07 - 1,83 (m, 1H).

Ejemplo 63

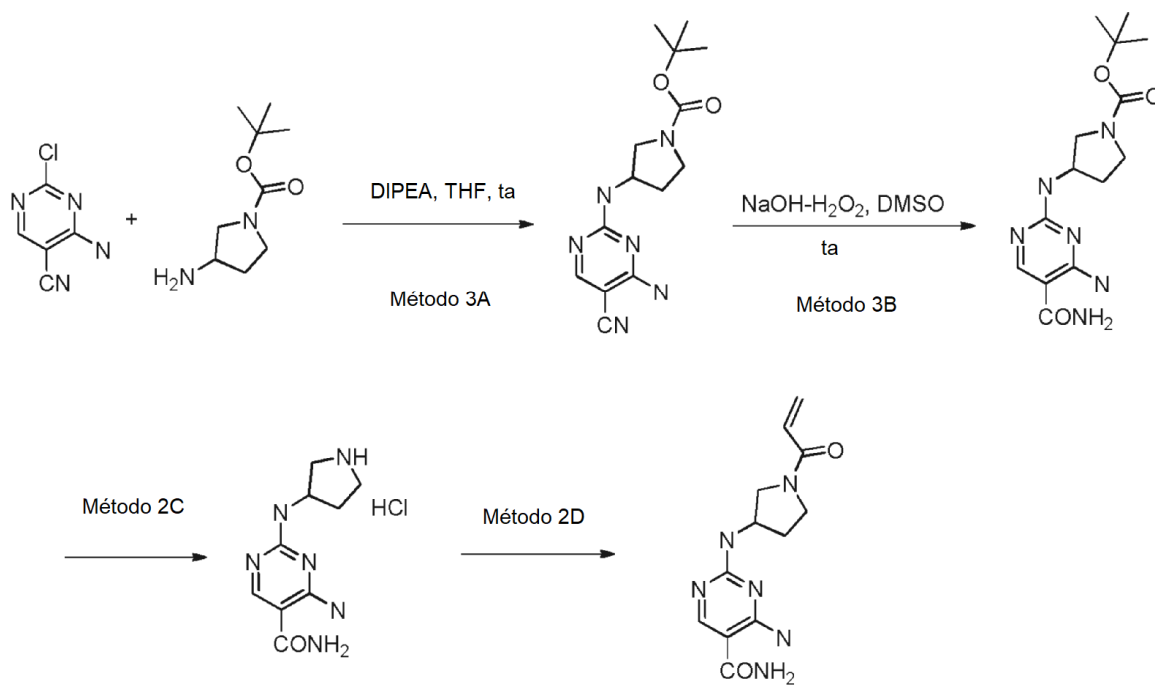


6-((1S,4S)-5-Acriloil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (9) (ejemplo de referencia)

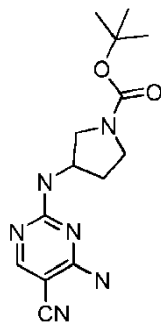
Se prepararon 15,9 mg de 6-((1S,4S)-5-acriloil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (26 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,89 min. EM: $m/z = 449$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,88 - 6,37 (m, 1H), 6,20 - 6,07 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,67 (dd, $J = 18,6, 10,3$ Hz, 1H), 5,10 - 4,74 (m, 2H), 3,78 - 3,35 (m, 4H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,13 - 1,90 (m, 2H), 1,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 4H). Se solaparon algunos picos con los picos de disolvente.

Ejemplo 64

Esquema 3



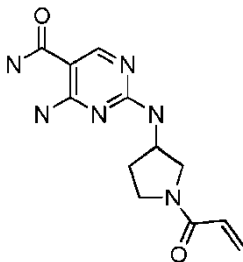
Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 3:



5 **3-((4-amino-5-cianopirimidin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Método 3A)**

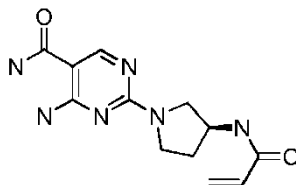
A un vial de microondas que contenía 4-amino-2-cloro-pirimidin-5-carbonitrilo (200,00 mg; 1,29 mmoles; 1,00 eq.) y éster *tert*-butílico de ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (0,26 ml; 1,42 mmoles; 1,10 eq.) en THF (6,0 ml) se añadió DIPEA (0,64 ml; 3,88 mmoles; 3,00 eq.). La reacción se agitó a ta durante 100 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 305 [M+H]^+$.

Ejemplo 65

**Amida de ácido 2-(1-acriloil-pirrolidin-3-ilamino)-4-amino-pirimidin-5-carboxílico (141) (ejemplo de referencia)**

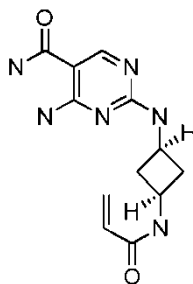
5 Se prepararon 22,1 mg de amida de ácido 2-(1-acriloil-pirrolidin-3-ilamino)-4-amino-pirimidin-5-carboxílico (39 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* y ácido acrílico con los métodos 3A, 3B, 2C y 2D. HPLC: 98,0 %, RT= 1,22 min. EM: m/z = 277 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,42 (s, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,37 (t, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,84 (m, 1H).

Ejemplo 66

**Amida de ácido 2-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-amino-pirimidin-5-carboxílico (142) (ejemplo de referencia)**

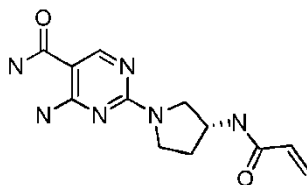
10 Se prepararon 31,0 mg de amida de ácido 2-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-amino-pirimidin-5-carboxílico (44 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 3A, 3B, 2C y 2D. HPLC: 90,0 %, RT= 1,05 min. EM: m/z = 277 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 67

**Amida de ácido 2-(3-acriloilamino-ciclobutilamino)-4-amino-pirimidin-5-carboxílico (143) (ejemplo de referencia)**

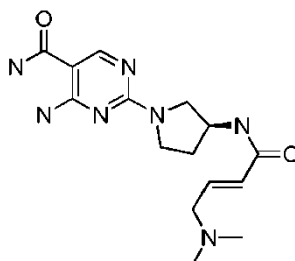
20 Se prepararon 19,1 mg de amida de ácido 2-(3-acriloilamino-ciclobutilamino)-4-amino-pirimidin-5-carboxílico (33 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, (3-aminociclobutil)carbamato de *cis*-1,3-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 3A, 3B, 2C y 2D. HPLC: 90,0 %, RT= 1,30 min. EM: m/z = 277 [M+H]⁺. RMN ¹H (MeOH-D₄) δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 68

**Amida de ácido 2-((R)-3-acriolilamino-pirrolidin-1-il)-4-amino-pirimidin-5-carboxílico (144) (ejemplo de referencia)**

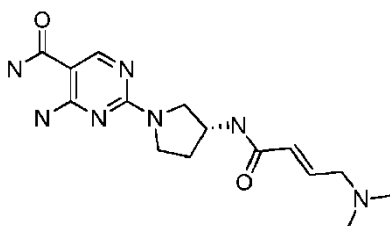
- 5 Se prepararon 13,7 mg de amida de ácido 2-((R)-3-acriolilamino-pirrolidin-1-il)-4-amino-pirimidin-5-carboxílico (41 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, éster *terc*-butílico de ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 3A, 3B, 2C y 2D. HPLC: 95,0 %, RT= 1,07 min. EM: m/z = 277 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

10 Ejemplo 69

**Amida de ácido 4-amino-2-[(S)-3-((E)-4-dimetilamino-but-2-enilamino)-pirrolidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico (145) (ejemplo de referencia)**

- 15 Se prepararon 18,5 mg de amida de ácido 4-amino-2-[(S)-3-((E)-4-dimetilamino-but-2-enilamino)-pirrolidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico (10 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, éster *terc*-butílico de ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico y clorhidrato de ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico con los métodos 3A, 3B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 0,68 min. EM: m/z = 334 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,53 (m, 3H), 2,15 (m, 7H), 1,84 (m, 1H).

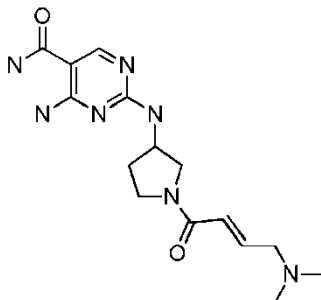
Ejemplo 70



- 20 **Amida de ácido 4-amino-2-[(R)-3-((E)-4-dimetilamino-but-2-enilamino)-pirrolidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico (146) (ejemplo de referencia)**

- 25 Se prepararon 18,8 mg de amida de ácido 4-amino-2-[(R)-3-((E)-4-dimetilamino-but-2-enilamino)-pirrolidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico (21 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y clorhidrato de ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico con los métodos 3A, 3B, 2C y 2D. HPLC: 96,3 %, RT= 0,68 min. EM: m/z = 334 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,53 (m, 3H), 2,15 (m, 7H), 1,84 (m, 1H).

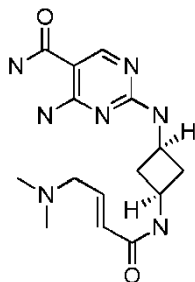
Ejemplo 71



Amida de ácido 4-amino-2-[1-((E)-4-dimetilamino-but-2-en-1-yl)-pirrolidin-3-ilamino]-pirimidin-5-carboxílico (138) (ejemplo de referencia)

- 5 Se prepararon 15,2 mg de amida de ácido 4-amino-2-[1-((E)-4-dimetilamino-but-2-en-1-yl)-pirrolidin-3-ilamino]-pirimidin-5-carboxílico (32 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y clorhidrato de ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico con los métodos 3A, 3B, 2C y 2D. HPLC: 90,0 %, RT= 0,78 min. EM: m/z = 334 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

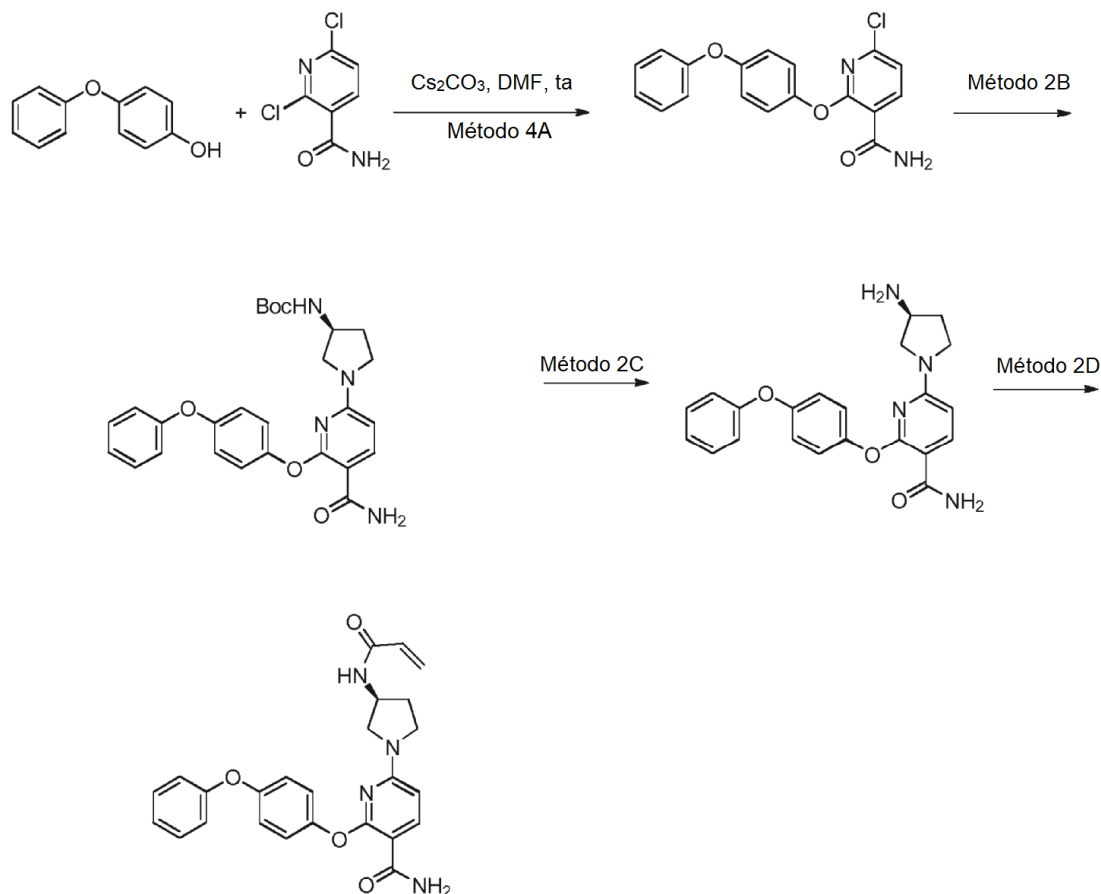


Amida de ácido 4-amino-2-[3-(4-dimetilamino-but-2-en-1-ylamino)-ciclobutilamino]-pirimidin-5-carboxílico (162) (ejemplo de referencia)

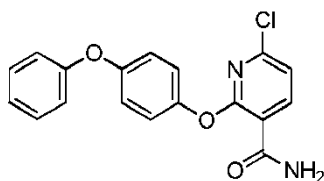
- 10
15 Se prepararon 11,9 mg de amida de ácido 4-amino-2-[1-((E)-4-dimetilamino-but-2-en-1-yl)-pirrolidin-3-ilamino]-pirimidin-5-carboxílico (38 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, (3-aminociclobutil)carbamato de *cis*-1,3-*tert*-butilo y clorhidrato de ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico con los métodos 3A, 3B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 1,07 min. EM: m/z = 334 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

Esquema 4



Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 4:

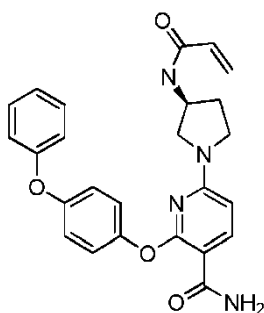


5

6-Cloro-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (Método 4A)

A un vial de microondas que contenía 2,6-dicloro-nicotinamida (75,00 mg; 0,39 mmoles; 1,00 eq.) y 4-fenoxi-fenol (76,77 mg; 0,41 mmoles; 1,05 eq.) en DMF (4,00 ml; 51,88 mmoles; 132,13 eq.) se añadió carbonato de cesio (281,45 mg; 0,86 mmoles; 2,20 eq.). La reacción se agitó a ta durante 2 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 341$ $[M+H]^+$.

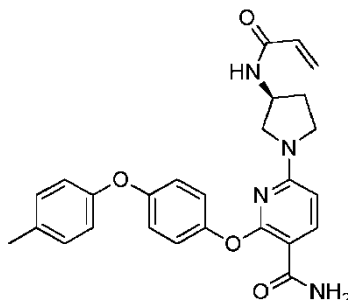
10



6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (74) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 33,5 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (54 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,0 %, RT= 4,31 min. EM: $m/z = 445 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,31 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,20 (m, 2H), 6,13 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

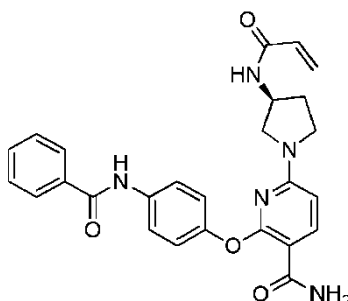
Ejemplo 74



(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-(4-(p-toliloxi)fenoxi)nicotinamida (85) (ejemplo de referencia)

Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-(p-toliloxi)-fenoxi)-nicotinamida (40 mg, 50,7 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(p-toliloxi)fenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D, excepto que la purificación de la etapa final se llevó a cabo con 5 % de MeOH/ CCl_4 . HPLC-UV: 99,4 % de pureza. EM/CL $m/z = 459,0 [M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,31 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 4H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,24-6,06 (m, 3H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,81 (s, 1H).

Ejemplo 75

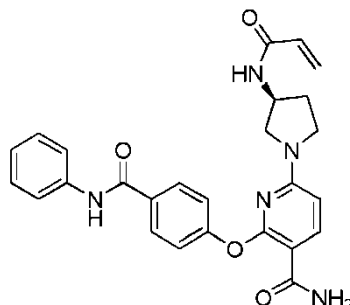


(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-(4-benzamidofenoxi)nicotinamida (95) (ejemplo de referencia)

Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-benzoilamino-fenoxi)-nicotinamida (35 mg, 44,9 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-benzoilamino-fenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D, excepto que la purificación de la etapa final se llevó a cabo con 5 % de MeOH/ CCl_4 . HPLC-UV: 96,7 % de pureza. EM/CL $m/z = 472,0 [M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ

8,30 (d, J = 6,92 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,96 Hz, 2H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,60 Hz, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,25-6,04 (m, 3H), 5,58-5,55 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,11 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,82 (s, 1H).

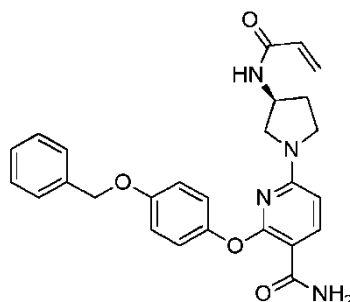
Ejemplo 76



(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-(4-(fenilcarbamoil)fenoxi)nicotinamida (96) (ejemplo de referencia)

Se preparó 6-((S)-3-acrilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenilcarbamoil-fenoxi)-nicotinamida (63,25 mg, 70,7 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-hidroxi-N-fenilbenzamida, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D, excepto que la purificación de la etapa final se llevó a cabo con 5 % de MeOH/CCl₄. HPLC-UV: 98,8 % de pureza. EM/CL *m/z* = 472,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,24 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,88 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,68 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,38-7,33 (m, 6H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,30 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 5,58-5,55 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,11 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,82 (s, 1H).

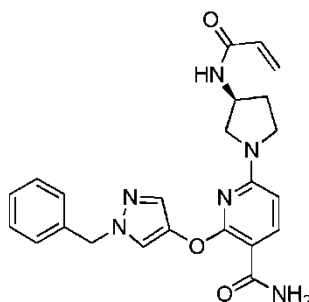
Ejemplo 77



(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-(4-(benciloxi)fenoxi)nicotinamida (90) (ejemplo de referencia)

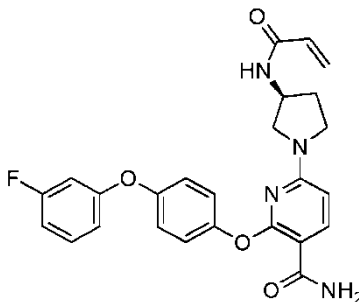
Se preparó 6-((S)-3-acrilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-benciloxi-fenoxi)-nicotinamida (53 mg, 61,3 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-benciloxifenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 97 % de pureza. EM/CL *m/z* = 459,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,22-6,05 (m, 3H), 5,59-5,56 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,81 (s, 1H).

Ejemplo 78

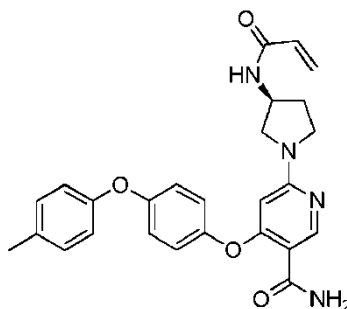


(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)oxi)nicotinamida (97) (ejemplo de referencia)

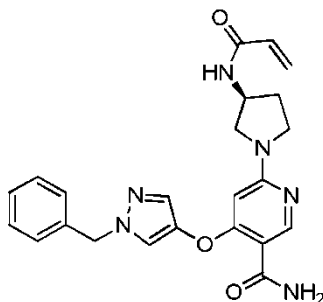
Se preparó 6-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-2-(1-bencil-1H-pirazol-4-iloxi)-nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 1-bencil-1H-pirazol-4-ol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 97 % de pureza. EM/CL m/z = 433 [M + H]⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8,36-8,34 (d, J = 6,84 Hz, 1H), 8,05-8,03 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 7H), 6,24-6,20 (m, 3H), 5,61-5,59 (d, J = 9,7Hz), 5,29 (s, 2H), 4,42-4,41 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,13-2,12 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 1H).

Ejemplo 79**(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-(4-(3-fluorofenoxi)fenoxi)nicotinamida (73) (ejemplo de referencia)**

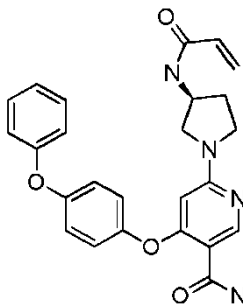
Se preparó 6-((S)-3-acrililamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (100,00 mg; 23,2 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 1-bencil-1H-pirazol-4-ol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 96,7 % de pureza. EM/CL m/z = 463,0 [M + H]⁺. 400 MHz, DMSO-d₆: 8,33 (d, J = 6,64 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 2H), 6,25-6,05 (m, 3H), 5,57 (dd, J = 2,48, 9,84 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Ejemplo 80**(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-(4-(p-toliloxi)fenoxi)nicotinamida (114) (ejemplo de referencia)**

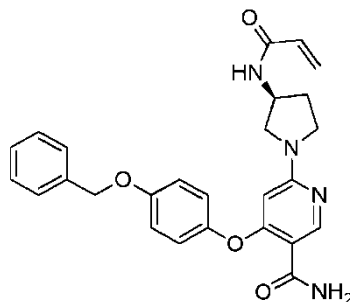
Se preparó 6-((S)-3-acrililamino-pirrolidin-1-il)-4-(4-p-toliloxi-fenoxi)-nicotinamida (100 mg, 44,1 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de una manera similar al isómero 2,6), 4-(p-toliloxi)fenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 96,7 % de pureza. EM/CL m/z = 459,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,22-6,06 (m, 2H), 5,60-5,57 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,37-0,00 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,87-1,85 (m, 1H).

Ejemplo 81**(S)-6-((3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)oxi)nicotinamida (115) (ejemplo de referencia)**

- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al que se describe en el Esquema 4, excepto que la purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna usando (5 % de CHCl₃/MeOH proporcionando la 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)oxi)-nicotinamida (0,10 g; 0,22 mmoles; 86,2 %), que se preparó a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de una manera similar al isómero 2,6), 1-bencil-1H-pirazol-4-ol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D.
- 10 HPLC-UV: 96,2 % de pureza. EM/CL m/z = 433,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz): 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 4H), 6,24-6,60 (m, 2H), 5,61 (t, J = 12,00 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,40-4,39 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,13-3,12 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H).

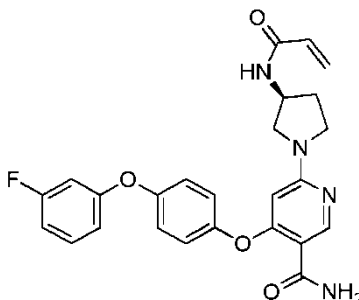
Ejemplo 82**15 6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (109) (ejemplo de referencia)**

- Se prepararon 16,9 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (38 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-fenoxifenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,6 %, RT= 3,76 min. EM: m/z = 445 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,20 (m, 2H), 5,64 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).
- 20

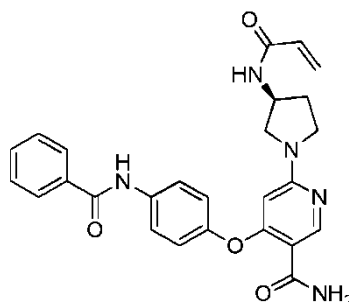
Ejemplo 83

(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-(4-(benciloxi)fenoxi)nicotinamida (112) (ejemplo de referencia)

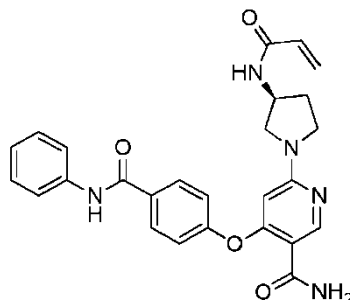
Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-(4-benciloxi-fenoxi)-nicotinamida (50,00 mg; 0,10 mmoles; 22,1 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-benciloxifenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 99,2 % de pureza. EM/CL m/z = 459,0 $[M + H]^+$. 400 MHz, DMSO- d_6 : 8,53 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,21-6,14 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 1H), 5,57 (dd, J = 2,5, 9,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,32-0,00 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 84**(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-(4-(3-fluorofenoxi)fenoxi)nicotinamida (118) (ejemplo de referencia)**

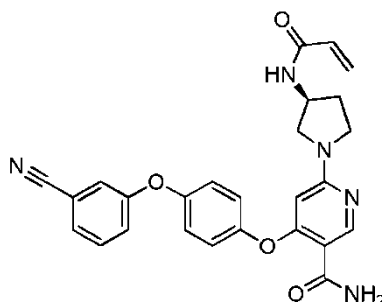
Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (50,00 mg; 0,10 mmoles; 35,7 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 3-fluorofenoxifenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 97,4 % de pureza. EM/CL m/z = 463,3 $[M + H]^+$. 400 MHz, DMSO- d_6 : 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,22-6,13 (m, 2H), 5,58 (dd, J = 12,3, Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H).

Ejemplo 85**(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-(4-benzamidofenoxi)nicotinamida (119) (ejemplo de referencia)**

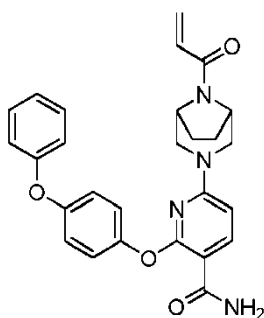
Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-(4-benzoilamino-fenoxi)-nicotinamida (70,00 mg; 0,14 mmoles; 41,8 %; producto purificado) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-benzoilamino-fenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 99,2 % de pureza. EM/CL m/z = 472,2 $[M + H]^+$. 400 MHz, DMSO- d_6 : 8,55 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,21-6,14 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 2H), 5,57 (dd, J = 2,4, 9,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 86**(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-(4-(fenilcarbamoil)fenoxi)nicotinamida (116) (ejemplo de referencia)**

Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-(4-fenilcarbamoil-fenoxi)-nicotinamida (50,00 mg; 29,4 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-hidroxi-N-fenilbenzamida, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 98,2 % de pureza. EM/CL $m/z = 472,2$ $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 10,26 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 6,17-6,15 (m, 1H), 6,10-6,09 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,57 (dd, $J = 2,44, 9,88$ Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H).

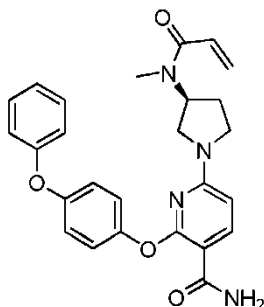
Ejemplo 87**(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-(4-(3-cianofenoxi)fenoxi)nicotinamida (113) (ejemplo de referencia)**

Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (100,00 mg; 0,21 mmoles; 19,0 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 3-ciano-fenoxifenol, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 98,7 % de pureza. EM/CL $m/z = 470,1$ $[M + H]^+$. 400 MHz, DMSO- d_6 : 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 6,68$ Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,52-7,52 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,22-6,05 (m, 2H), 5,58 (dd, $J = 2,48, 9,86$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H).

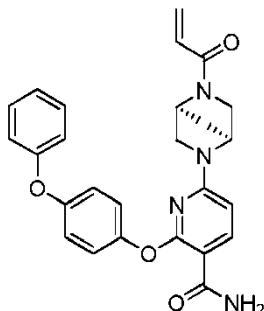
Ejemplo 88

6-(8-Acridoil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (68) (ejemplo de referencia)

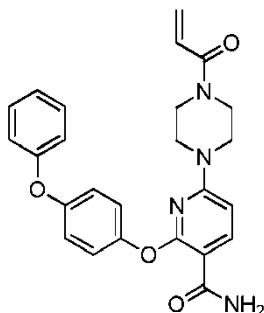
Se prepararon 32,7 mg de 6-(8-acridoil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (43 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 98,5 %, RT= 4,69 min. EM: m/z = 471 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (dd, J=8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (td, J= 8,3, 4,2 Hz, 4H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,99 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 6,75 (dd, J= 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,18 (dt, J= 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,70 (dt, J= 10,3, 1,7 Hz, 1H), 4,58 (t, J= 4,7 Hz, 2H), 3,81 (dd, J= 22,5, 12,5 Hz, 2H), 2,84 (dd, J= 21,5, 12,4 Hz, 2H), 1,81 (ddd, J= 55,0, 14,2, 8,1 Hz, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 89**6-[(S)-3-(Acridoil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (107) (ejemplo de referencia)**

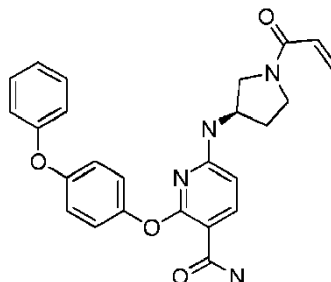
Se prepararon 11,8 mg de 6-[(S)-3-(Acridoil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (34 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 93,4 %, RT= 4,64 min. EM: m/z = 459 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 - 7,99 (m, 1H), 7,37 (t, J= 7,6 Hz, 4H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,02 (m, 3H), 3,28 - 3,02 (m, 2H), 6,96 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,77 (t, J= 28,5 Hz, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 1H), 6,10 (t, J= 14,4 Hz, 1H), 5,70 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 4,95 (d, J= 134,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,37 (m, 2H), 3,28 - 3,02 (m, 2H), 2,84 (d, J= 51,4 Hz, 3H), 2,05 (s, 2H).

Ejemplo 90**6-((1S,4S)-5-acridoil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (23) (ejemplo de referencia)**

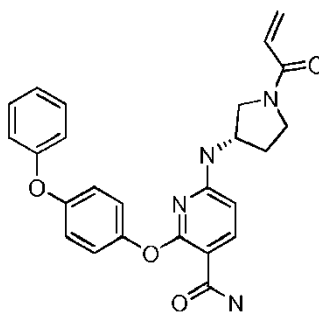
Se prepararon 49,5 mg de 6-((1S,4S)-5-acridoil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (51 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 97,4 %, RT= 4,48 min. EM: m/z = 457 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 - 7,95 (m, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 4H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,04 (m, 3H), 6,99 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,81 - 6,18 (m, 2H), 6,12 (d, J= 16,7 Hz, 1H), 5,65 (dd, J= 9,9, 7,4 Hz, 1H), 5,00 - 4,71 (m, 1H), 4,53 (d, J= 28,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 3,10 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 1,90 (d, J= 32,0 Hz, 2H). Se solapan algunos picos con el pico de disolvente.

Ejemplo 91**6-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (67) (ejemplo de referencia)**

5 Se prepararon 38,1 mg de 6-(4-acriloilpiperazin-1-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (50 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 95,8 %, RT= 4,54 min. EM: m/z = 445 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 - 7,91 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 14,1, 6,3 Hz, 4H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 16,6, 10,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,12 (dt, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 5,69 (dt, J = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,48 (m, 4H), 3,41 (d, J = 13,8 Hz, 4H).

10 **Ejemplo 92****6-((R)-1-Acriloil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (72) (ejemplo de referencia)**

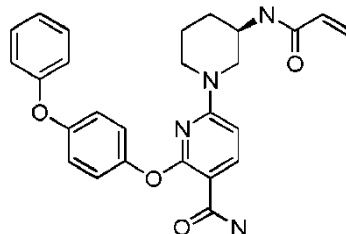
15 Se prepararon 22,8 mg de 6-((R)-1-acriloil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (7,9 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 97,4 %, RT= 4,85 min. EM: m/z = 445 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,00 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,37-6,54 (ddd, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,62 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Ejemplo 9320 **6-((S)-1-Acriloil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (106) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 6,9 mg de 6-((S)-1-acriloil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (30 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 90,7 %, RT= 4,85 min. EM: m/z = 445 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,00 (d, 1H), 7,50 (d,

1H), 7,44 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 6,57 (ddd, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,59 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

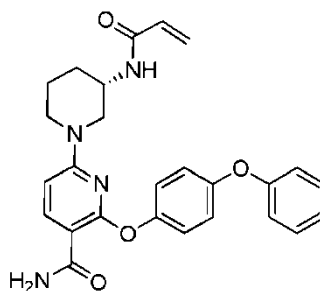
Ejemplo 94



5 Amida de ácido (*R*)-3-acriloilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (91) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 14,7 mg de amida de ácido (*R*)-3-acriloilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (33 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 94,0 %, RT= 4,90 min. EM: m/z = 459 [M+H]⁺.
 10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,04 (dd, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,00 (m, 4H), 6,73 (ddd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,00 (t, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,46 (m, 2H).

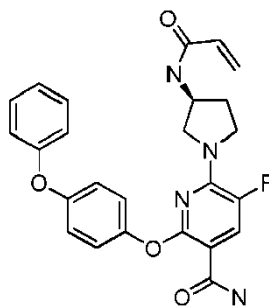
Ejemplo 95



15 Amida de ácido (*S*)-3-acriloilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (94) (ejemplo de referencia)

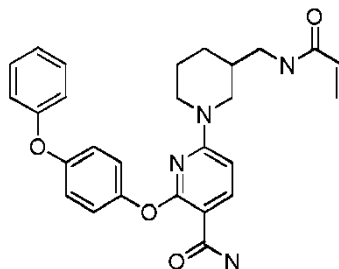
Se prepararon 18,0 mg de amida de ácido (*S*)-3-acriloilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (43 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,90 min. EM: m/z = 459 [M+H]⁺.
 20 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,04 (dd, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,00 (m, 4H), 6,73 (ddd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,00 (t, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 96

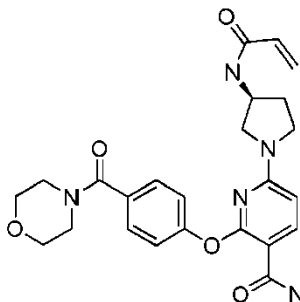


6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (2) (ejemplo de referencia)

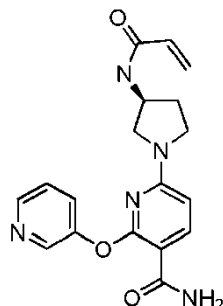
Se prepararon 24,9 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (38 %) a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-fenoxifenol, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 92,0 %, RT= 4,55 min. EM: m/z = 463 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,26 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 6,20 (dd, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Ejemplo 97**10 Amida de ácido 3-(aciloilamino-metil)-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (100) (ejemplo de referencia)**

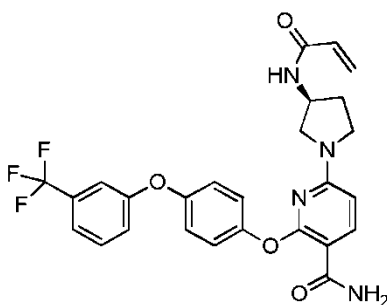
Se prepararon 44,8 mg de amida de ácido 3-(aciloilamino-metil)-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (58 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, (piperidin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,84 min. EM: m/z = 473 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,04 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,26 (d, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 98**20 6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenoxi]-nicotinamida (101) (ejemplo de referencia)**

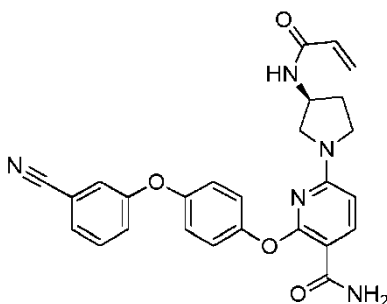
Se prepararon 32,8 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenoxi]-nicotinamida (44 %) a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, (4-hidroxifenil)(morfolino)metanona, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,8 %, RT= 3,21 min. EM: m/z = 466 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,28 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 6,24 (d, 1H), 6,18 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,46-3,54 (m, 10H), 3,03 (s, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Ejemplo 99**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(piridin-3-iloxi)-nicotinamida (92) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 9,4 mg de 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(piridin-3-iloxi)-nicotinamida (31 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, piridin-3-ol, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 91,2 %, RT= 2,16 min. EM: m/z = 354 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 - 8,44 (m, 2H), 8,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,4, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 17,1, 9,8 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 17,1, 2,6 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 62,7 Hz, 3H), 3,19 - 3,00 (m, 1H), 2,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,83 (dt, J = 12,7, 7,1 Hz, 1H).

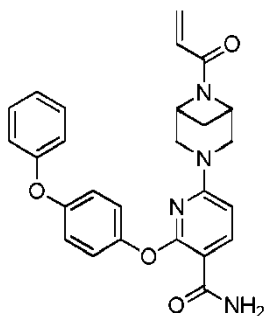
Ejemplo 100**(S)-6-(3-acriloilamidopirrolidin-1-il)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenoxi)nicotinamida (82) (ejemplo de referencia)**

Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (100,00 mg; 30,0 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 3-trifluorometil-fenoxi-fenol, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 95,2 %, RT= 2,16 min. EM: m/z = 513,2 [M+H]⁺. 400 MHz, DMSO-d₆: 8,33 (d, J = 6,56 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 3H), 6,25-6,21 (m, 1H), 6,18-6,05 (m, 2H), 5,57 (dd, J = 2,48, 9,82 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,48-0,00 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

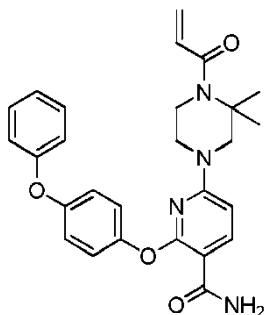
Ejemplo 101

(S)-6-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2-(4-(3-cianofenoxi)fenoxi)nicotinamida (79) (ejemplo de referencia)

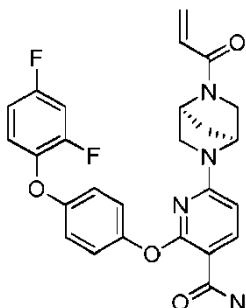
Se preparó 6-((S)-3-acrililamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (50,00 mg; 0,10 mmoles; 21,9 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 3-cianofenoxi-fenol, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC-UV: 95,5 % de pureza. EM/CL m/z = 470,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,33 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,17-7,13 (m, 3H), 6,25-6,21 (m, 1H), 6,18-6,05 (m, 2H), 5,57 (dd, J = 2,52, 9,84 Hz, 1H), 4,35(s a, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,09(m, 1H), 1,83 (m, 1H).

Ejemplo 102**Ácido fórmico de 6-(6-acrilil-3,6-diaza-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (78) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 25,1 mg de ácido fórmico de 6-(6-acrilil-3,6-diaza-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (18 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *terc*-butilo y ácido acrílico con método 4A, 2B, 2C y 2D HPLC: 99,9 %, RT=4,34 min. EM: m/z = 458 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (ddq, J = 10,1, 5,6, 2,7 Hz, 4H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,53 - 6,26 (m, 2H), 6,08 (dd, J = 16,9, 2,1 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,50 - 4,21 (m, 1H), 2,65 (dt, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H). Se solapan algunos picos con el pico del H₂O.

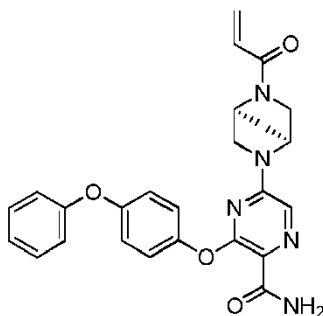
Ejemplo 103**6-(4-Acrlil-3,3-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (103) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 26,1 mg de 6-(4-acrilil-3,3-dimetil-piperazin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (47 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y ácido acrílico con método 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,8 %, RT= 4,64 min. EM: m/z = 473 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 7,05 - 6,89 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 104

6-((1S,4S)-5-Acriloil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenoxil-nicotinamida (66)
(ejemplo de referencia)

- 5 Se prepararon 31,8 mg de 6-((1S,4S)-5-acriloil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenoxil-nicotinamida (47 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2,4-difluorofenoxi)fenol, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-*tert*-butilo y ácido acrílico con método 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,38 min. EM: m/z = 493 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 11,5, 8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,24 (ddd, J = 14,5, 7,1, 4,1 Hz, 3H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,54 (m, 2H), 6,17 - 6,04 (m, 1H), 5,65 (ddd, J = 9,7, 6,5, 2,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 47,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 29,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 30,6 Hz, 2H). Se solapan algunos picos con picos de disolvente.
- 10

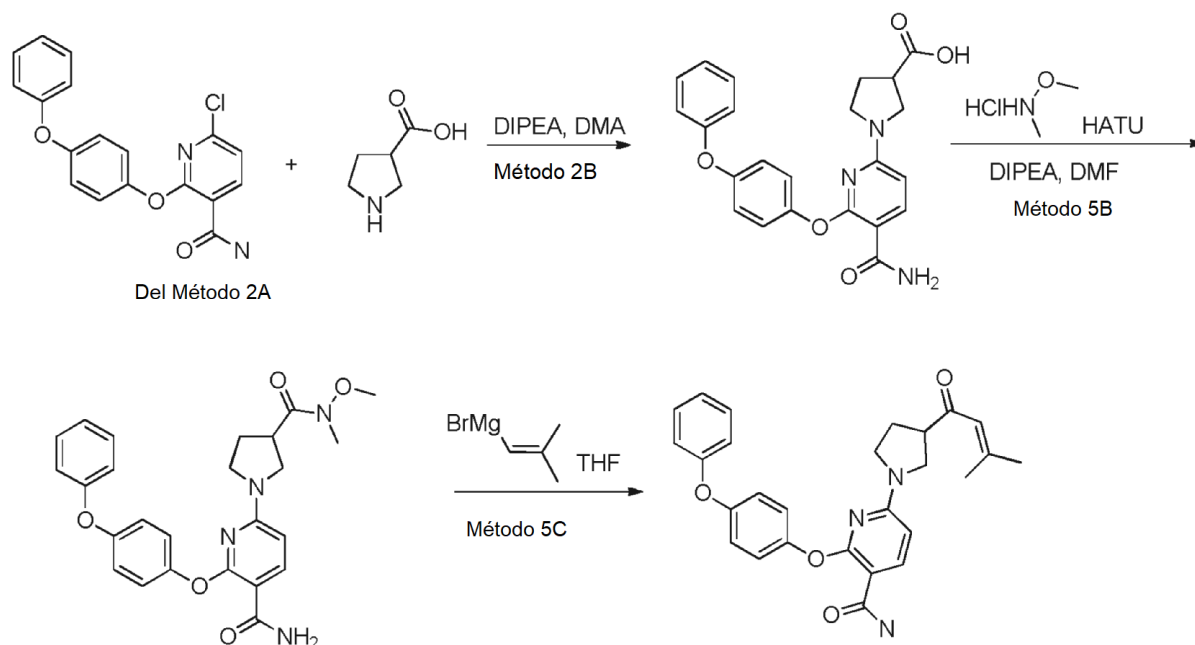
Ejemplo 105

- 15 **Amida de ácido 5-((1S,4S)-5-acriloil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-3-(4-fenoxi-fenoxi)-pirazin-2-carboxílico (135)(ejemplo de referencia)**

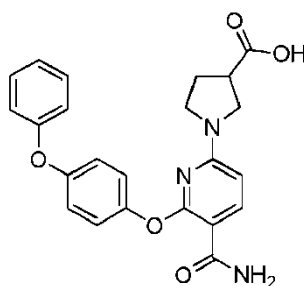
- Se prepararon 14,6 mg de amida de ácido 5-((1S,4S)-5-acriloil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-3-(4-fenoxi-fenoxi)-pirazin-2-carboxílico (25 %) a partir de 3,5-dicloropirazin-2-carboxamida, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-*tert*-butilo, 4-fenoxifenol y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,33 min. EM: m/z = 457 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51-7,34 (m, 3H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 3H), 7,03 (dt, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 6,53 (ddd, J = 145,0, 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,11 (ddd, J = 16,7, 5,4, 2,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,58 (m, 1H), 4,83 (d, J = 46,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,83 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 30,2 Hz, 2H).
- 20

Ejemplo 106

Esquema 5



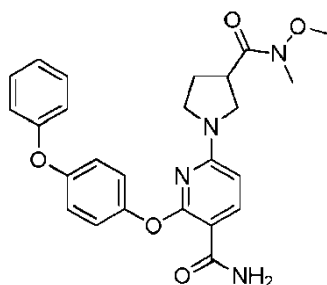
Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 5:



5

Ácido 1-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-carboxílico

Se preparó ácido 1-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-carboxílico a partir de 6-cloro-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida y ácido pirrolidin-3-carboxílico con los métodos 2A y 2B. EM: $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

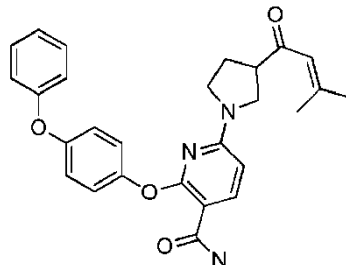


10

6-[3-(Metoxi-metil-carbamoyl)-pirrolidin-1-il]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (Método 5B)

A un vial de reacción que contenía ácido 1-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-carboxílico (203,50 mg; 0,49 mmoles; 1,00 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (3,00 ml) se añadió [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-

b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetilamonio; hexafluorofosfato (387,41 mg; 1,02 mmoles; 2,10 eq.) y etil-diisopropil-amina (0,30 ml; 1,70 mmoles; 3,50 eq.) seguido por clorhidrato de *O,N*-dimetil-hidroxilamina (66,26 mg; 0,68 mmoles; 1,40 eq.). La reacción se agitó a ta durante la noche antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa sin más purificación. EM: $m/z = 463$ $[M+H]^+$.



5

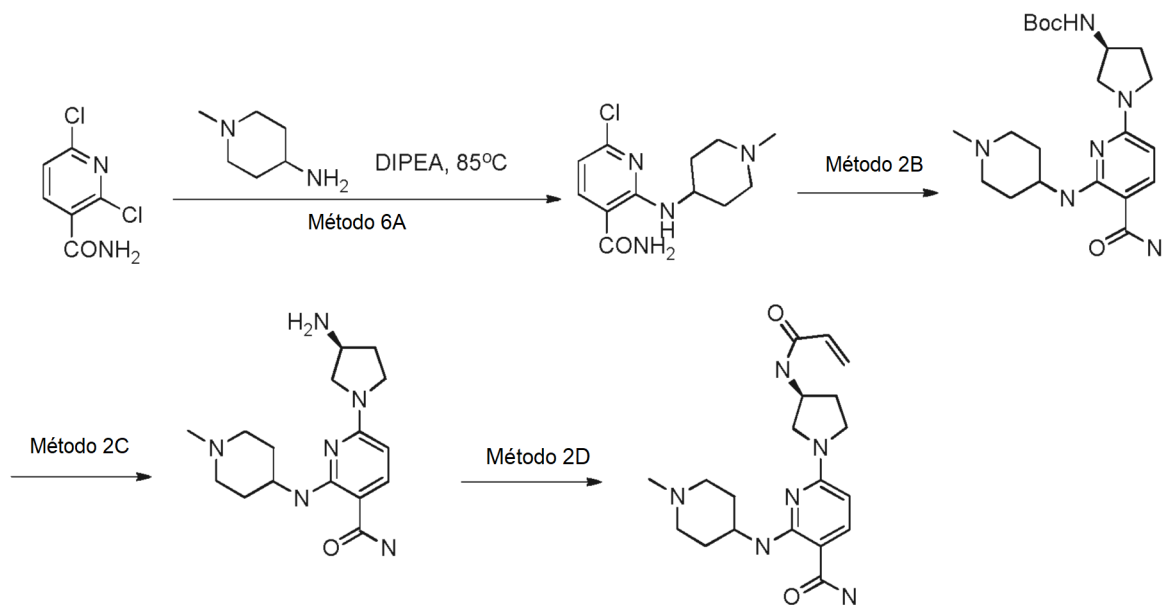
6-[3-(3-Metil-but-2-enoil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (93) (Método 5C)

Al RBF de 100 ml que contenía 6-[3-(metoxi-metil-carbamoyl)-pirrolidin-1-il]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (224,40 mg; 0,49 mmoles; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (7,00 ml; 86,31 mmoles; 177,89 eq.) se añadió bromuro de 2-metilprop-1-en-1-il)magnesio 0,5 M en THF (14,00 ml; 6,79 mmoles; 14,00 eq.) gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 15 min antes de concentrarse y se purificó con pre-HPLC básica (CH₃CN/H₂O). Se liofilizaron las fracciones recogidas del producto deseado proporcionando el producto del título (parental, 5,9 mg, 2,6 %) como un sólido blanco. HPLC: 100 %, RT= 5,21 min. EM: $m/z = 458$ $[M+H]^+$, RT=4,51 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 3H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,17 (dq, *J* = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,04 - 1,83 (m, 4H), 1,65 (s, 1H). Se solaparon algunos protones con picos de disolvente.

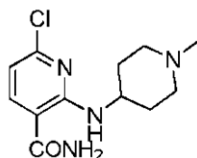
15

Ejemplo 107

Esquema 6



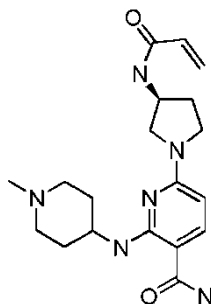
Métodos asociados con las etapas de reacción en el Esquema 6:



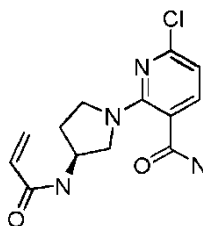
20

6-Cloro-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (Método 6A)

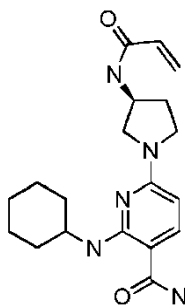
5 A un vial de microondas que contenía 2,6-dicloro-nicotinamida (200,00 mg; 1,05 mmoles; 1,00 eq.) y 1-metil-piperidin-4-ilamina (179,34 μ l; 1,26 mmoles; 1,20 eq.) en *N,N*-dimetilacetamida (2,00 ml; 21,76 mmoles; 20,79 eq.) se añadió DIPEA (0,35 ml; 2,09 mmoles; 2,00 eq.). La reacción se agitó a 85 °C durante 3 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: m/z = 269 $[M+H]^+$.

**6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (62) (ejemplo de referencia)**

10 Se prepararon 17,9 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (34 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 1-metilpiperidin-4-amina, piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 6A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,6 %, RT= 2,29 min. EM: m/z = 373 $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,43 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,15 (m, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,25 (m, 1H). Se solaparon varios picos con el pico del H₂O.

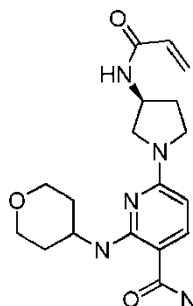
Ejemplo 108**15 2-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-6-cloro-nicotinamida (163) (ejemplo de referencia)**

20 Se prepararon 5,4 mg de 2-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-6-cloro-nicotinamida (3,8 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2B, 2C y 2D. HPLC: 89,9 %, RT= 2,26 min. EM: m/z = 294 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 4,34 (h, J = 6,3 Hz, 1H), 3,27 - 3,05 (m, 2H), 2,26 - 2,00 (m, 1H), 1,87 (dq, J = 13,0, 6,3 Hz, 1H). Se solapan dos protones con el pico de disolvente.

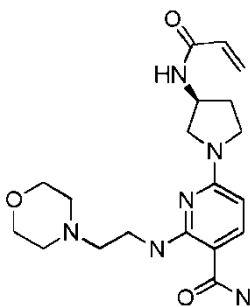
Ejemplo 109

6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-ciclohexilamino-nicotinamida (164) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 16,6 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-ciclohexilamino-nicotinamida (47 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, ciclohexanamina, piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 6A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 97,6 %, RT= 2,87 min. EM: m/z = 358 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,92 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,11 (d, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,25 (m, 5H).

Ejemplo 110**6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida (165) (ejemplo de referencia)**

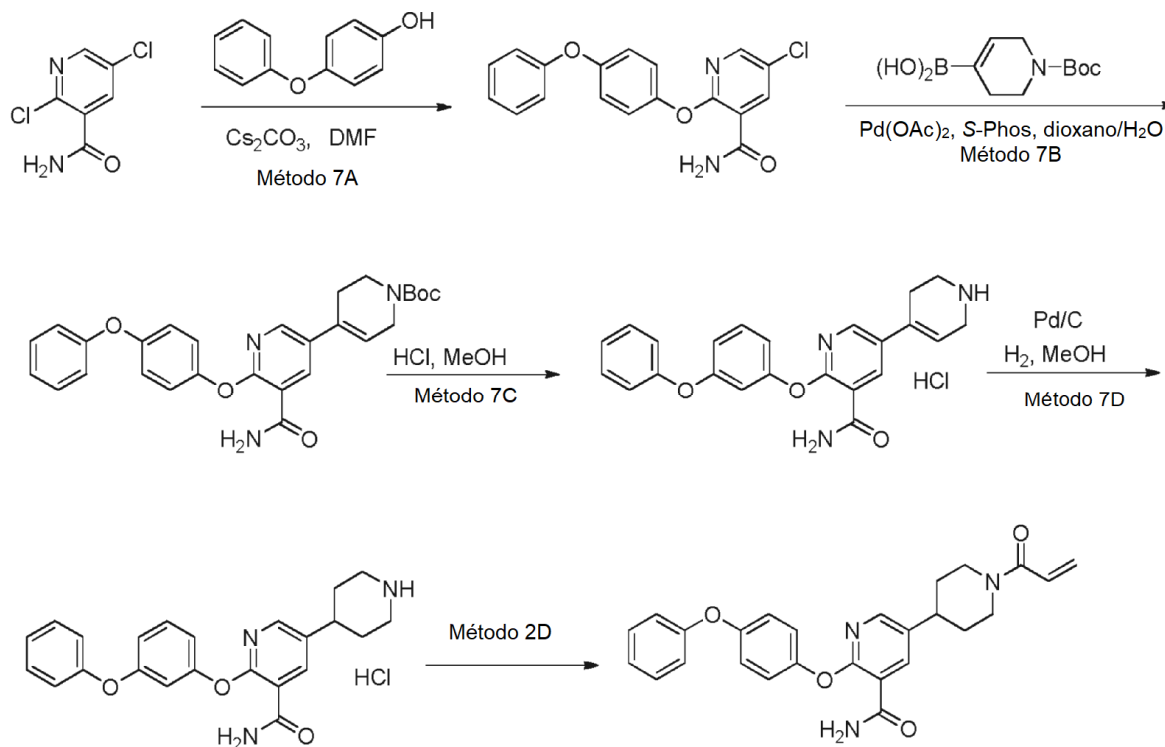
Se prepararon 11,4 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-nicotinamida (9,4 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, tetrahidro-2H-piran-4-amina, piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 6A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,6 %, RT= 2,67 min. EM: m/z = 340 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,72 - 5,46 (m, 2H), 4,43 (h, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,84 (dt, *J* = 11,5, 3,9 Hz, 2H), 3,29 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,17 (dq, *J* = 13,9, 7,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,82 (m, 3H), 1,41 (dtt, *J* = 13,9, 10,2, 3,8 Hz, 2H), 1,35 - 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 111**6-((S)-3-Acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-nicotinamida (166) (ejemplo de referencia)**

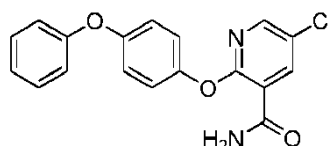
Se prepararon 15,3 mg de 6-((S)-3-acridoilamino-pirrolidin-1-il)-2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-nicotinamida (26 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 2-morfolinoetanamina, piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 6A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,38 min. EM: m/z = 389 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 9,00 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,61 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,50-3,75 (m, 10H), 2,20 (m, 1H), 1,92 (m, 1H). Se solaparon algunos picos con el pico de DMSO.

Ejemplo 112

Esquema 7



Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 7:

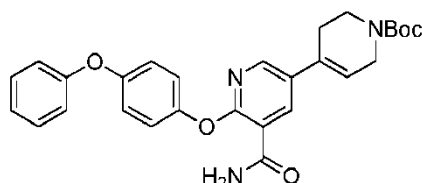


5

5-Cloro-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (Método 7A)

A un vial de microondas que contenía 5-bromo-2-cloro-nicotinamida (250,00 mg; 1,06 mmoles; 1,00 eq.) y 4-fenoxi-fenol (207,59 mg; 1,11 mmoles; 1,05 eq.) en DMF (8,00 ml; 103,76 mmoles; 97,72 eq.) se añadió carbonato de cesio (761,07 mg; 2,34 mmoles; 2,20 eq.). La reacción se agitó a ta durante 16 h antes de filtrarse, concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 341$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

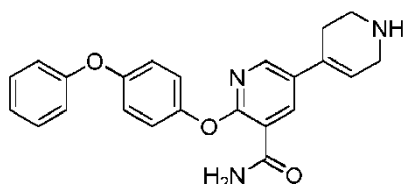
10

**Éster *terc*-butilico de ácido 5-carbamoil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (Método 7B)**

A un vial de microondas que contenía 5-cloro-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (100,00 mg; 0,29 mmoles; 1,00 eq.), acetato de paladio (II) (6,59 mg; 0,03 mmoles; 0,10 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (24,10 mg; 0,06 mmoles; 0,20 eq.), éster de pinacol de ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (108,89 mg; 0,35 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (210,36 mg; 0,65 mmoles; 2,20 eq.) se añadió dioxano (4,00 ml;

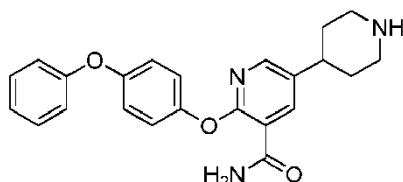
15

70,42 mmoles; 239,95 eq.) y agua (0,40 ml; 33,31 mmoles; 113,49 eq.). La reacción se agitó durante 2 h a 120 °C antes se filtrarse, concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 488 [M+H]^+$.



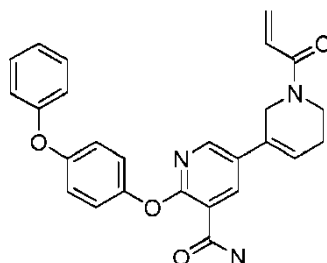
6-(4-fenoxifenoxi)-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-b]piridina-5-carboxamida (Método 7C)

- 5 A un vial de microondas de 10 ml que contenía éster *terc*-butílico de ácido 5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (141,39 mg; 0,29 mmoles; 1,00 eq.) en metanol (5,00 ml; 123,43 mmoles; 425,63 eq.) se añadió cloruro de hidrógeno (1,00 ml; 2,90 mmoles; 10,00 eq.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h antes se concentrarse y secarse. EM: $m/z = 388 [M+H]^+$.



2-(3-fenoxifenoxi)-5-(piperidin-4-il)nicotinamida (Método 7D)

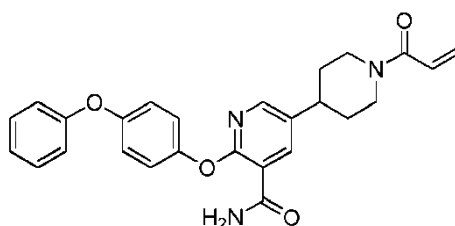
Se añadió metanol (10 ml) a un matraz redondo que contenía el residuo de la última etapa. La solución se hidrogenó mediante un H-Cube (50 °C, lleno de H₂, 1,6 ml/min). Se concentró el producto obtenido y se llevó a la siguiente etapa. EM: $m/z = 390 [M+H]^+$. EM: $m/z = 390 [M+H]^+$.



Amida de ácido 1'-acriloyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',5',6'-tetrahydro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico (123) (ejemplo de referencia)

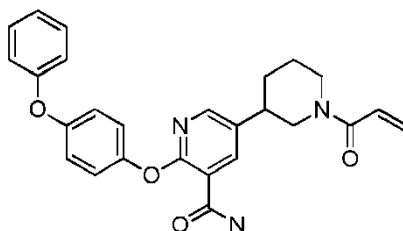
- Se prepararon de 33,7 mg amida de ácido 1'-acriloyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',5',6'-tetrahydro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico (49 %) a partir de 5-bromo-2-cloro-nicotinamida, 4-fenoxi-fenol, éster *terc*-butílico de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico y ácido acrílico con los métodos 7A, 7B, 7C, 7D y 2D. HPLC: 97,3 %, RT= 4,56 min. EM: $m/z = 442 [M+H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 23,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,4, 8,3$ Hz, 4H), 6,39 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 6,25 - 6,05 (m, 1H), 5,72 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,58 - 4,28 (m, 2H), 3,69 (dt, $J = 17,4, 5,8$ Hz, 2H), 2,31 (d, $J = 22,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 113

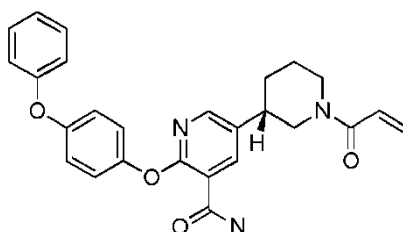


Amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico (127) (ejemplo de referencia)

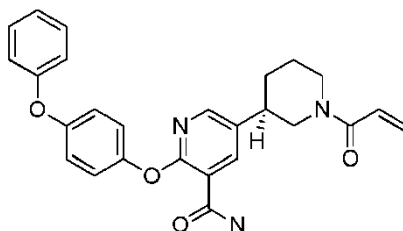
Se prepararon 11,6 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico (15 %) a partir de 5-bromo-2-cloro-nicotinamida, 4-fenoxi-fenol, éster de pinacol de ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico y ácido acrílico con los métodos 7A, 7B, 7C, 7D y 2D. HPLC: 97,0 %, RT= 4,34 min. EM: $m/z = 444 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,0-7,24 (m, 7H), 6,81 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 114**Amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico (126) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon de 16,8 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico (28 %) a partir de 5-bromo-2-cloro-nicotinamida, 4-fenoxi-fenol, éster *tert*-butílico de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico y ácido acrílico con los métodos 7A, 7B, 7C, 7D y 2D. HPLC: 94,8 %, RT= 4,34 min. EM: $m/z = 444 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,25 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,0-7,24 (m, 7H), 6,82 (dd, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 115**(S)-5-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (125) (ejemplo de referencia)**

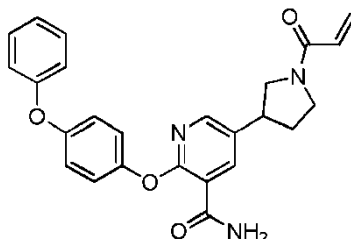
Se aisló el compuesto del título de la mezcla de amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando una columna ChiralPak AS-H (20 x 250 mm) y 28 % de etanol + 0,5 % de DMEA en CO_2 como fase móvil.

Ejemplo 116**(R)-5-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (124) (ejemplo de referencia)**

Se aisló el compuesto del título de la mezcla de amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando una columna

ChiralPak AS-H (20 x 250 mm) y 28 % de etanol + 0,5 % de DMEA en CO₂ como fase móvil.

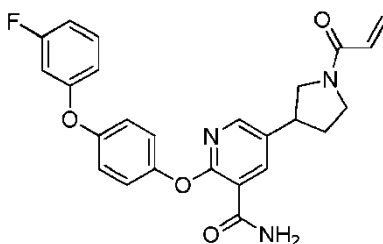
Ejemplo 117



5-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (128) (ejemplo de referencia)

- 5 Se preparó 5-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (0,10 g; 0,23 mmoles; 46,0 %; sólido blanco) a partir de 5-bromo-2-cloro-nicotinamida, 4-fenoxi-fenol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 7A, 7B, 7C, 7D y 2D. HPLC: 96,6 %, RT= 4,34 min. EM: m/z = 430,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 8,15-8,14 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 8,10-8,07 (dd, J = 2,5, 10,6 Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 4H), 6,60-6,56 (m, 1H), 6,17-6,12 (m, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,65-3,64 (t, J = 3,6 Hz, 0,5H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 0,5H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H).

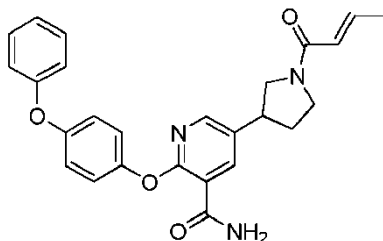
Ejemplo 118



5-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(4-(3-fluorofenoxi)fenoxi)nicotinamida (129) (ejemplo de referencia)

- 15 Se preparó 5-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (100,00 mg; 42,1 %) a partir de 5-bromo-2-cloro-nicotinamida, 4-fenoxi-fenol, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 7A, 7B, 7C, 7D y 2D. HPLC: 95,6 %. EM: m/z = 448,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 8,16-8,15 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 8,11-8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81-7,79 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 7,42-7,39 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,23-7,21 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13-7,11 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,98-6,95 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 2H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,17-6,12 (m, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,82-3,42 (m, 4H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H).

Ejemplo 119

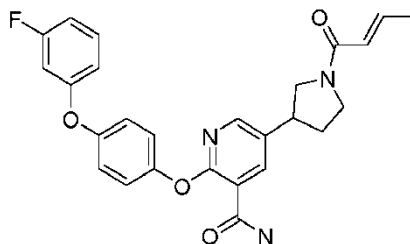


(E)-5-(1-(but-2-en-1-yl)pirrolidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (130) (ejemplo de referencia)

- 25 A una solución con agitación de 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-pirrolidin-3-il-nicotinamida (200,00 mg; 0,46 mmoles; 1,00 eq.) (sintetizada según los métodos 7A, 7B, 7C, y 7D) en DCM (4,00 ml; 20,00 V) se añadió cloruro de (E)-but-2-en-1-ol (57,72 mg; 0,55 mmoles; 1,20 eq.) gota a gota y luego se agitó durante 15 min a -10 °C. Entonces se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (0,24 ml; 1,37 mmoles; 3,00 eq.). Entonces, la mezcla se agitó a durante 30 min a -10 °C. Se inactivó con agua (50 ml) la reacción y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se lavó con salmuera (1 x 20 ml) la

fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a sequedad. Entonces se purificó la reacción en bruto por cromatografía en columna sobre sílice usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-[1-((E)-but-2-enoil)-pirrolidin-3-il]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (100,00 mg; 46,6 %). HPLC-UV: 95 % de pureza. EM/CL $m/z = 444$ $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,15-8,13 (dd, $J = 5,6$, 2,5 Hz, 1H), 8,10-8,06 (dd, $J = 12,1$, 2,5 Hz, 1H), 7,80-7,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 4H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,31-6,27 (m, 1H), 4,02-3,86 (m, 1H), 3,63-3,44 (m, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 3H).

Ejemplo 120

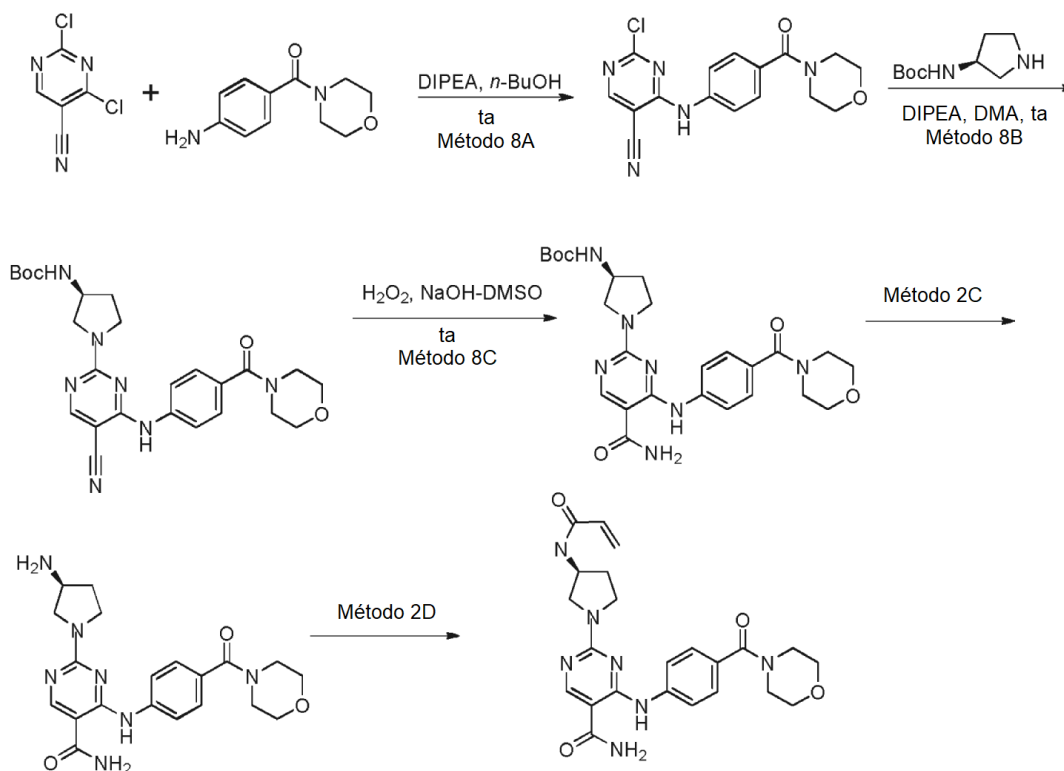


5-[1-((E)-But-2-enoil)-pirrolidin-3-il]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (167) (ejemplo de referencia)

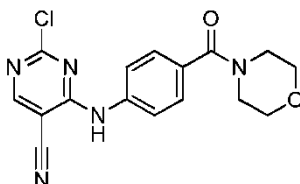
A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-pirrolidin-3-il-nicotinamida (200,00 mg; 0,51 mmoles; 1,00 eq.) (sintetizada según los métodos F, g, HA, HB) en DCM seco (4,00 ml; 20,00 V) se añadió cloruro de (E)-but-2-enoilo (63,77 mg; 0,61 mmoles; 1,20 eq.) gota a gota y luego se agitó durante 15 min a -10 °C. Entonces se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (0,27 ml; 1,53 mmoles; 3,00 eq.). Entonces, la mezcla se agitó durante 30 min a -10 °C. Después de finalizar la reacción por CCF, se inactivó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se lavó con salmuera (1 x 20 ml) la fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-[1-((E)-but-2-enoil)-pirrolidin-3-il]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (50,00 mg; 20,6 %) HPLC-UV: 95 % de pureza. EM/CL $m/z = 444$ $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,16-8,13 (dd, $J = 8,0$, 2,5 Hz, 1H), 8,10-8,06 (dd, $J = 12,0$, 2,4 Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,23-7,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,13-7,10 (dd, $J = 8,9$, 1,1 Hz, 2H), 6,97-6,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 1H), 6,31-6,27 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 1H), 3,74-3,55 (m, 3H), 3,48-3,33 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 3H).

Ejemplo 121

Esquema 8

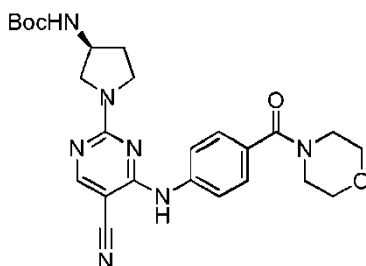


Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 8:



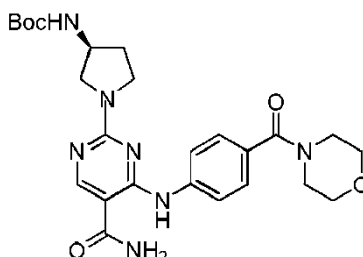
5 **2-Cloro-4-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo (Método 8A)**

A un vial de microondas que contenía 2,4-dicloro-pirimidin-5-carbonitrilo (250,00 mg; 1,44 mmoles; 1,00 eq.) en butan-1-ol (10,00 ml; 110,09 mmoles; 76,62 eq.) a 0 °C se añadió DIPEA (0,71 ml; 4,31 mmoles; 3,00 eq.) y (4-amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (296,35 mg; 1,44 mmoles; 1,00 eq.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: m/z = 344 [M+H]⁺.

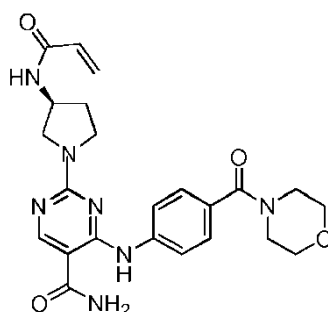


Éster *terc*-butílico de ácido {(S)-1-[4-(4-*terc*-butilcarbamoil-fenilamino)-5-ciano-pirimidin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (Método 8B)

- 5 A un vial de microondas que contenía *N-terc*-butil-4-(2-cloro-5-ciano-pirimidin-4-ilamino)-benzamida (379,25 mg; 1,15 mmoles; 1,00 eq.) y éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (214,19 mg; 1,15 mmoles; 1,00 eq.) en *N,N*-dimetil-acetamida (4,00 ml) se añadió DIPEA (0,57 ml; 3,45 mmoles; 3,00 eq.). La mezcla se agitó a t_a durante 0,5 h antes de concentrarse, secarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

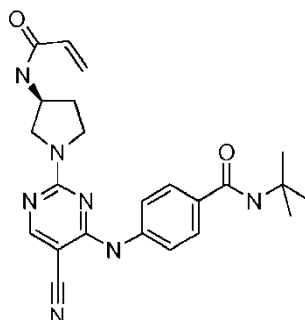
**Éster *terc*-butílico de ácido {(S)-1-[4-(4-*terc*-butilcarbamoil-fenilamino)-5-carbamoil-pirimidin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (Método 8C)**

- 10 En un matraz redondo de 25 ml que contenía éster *terc*-butílico de ácido {(S)-1-[4-(4-*terc*-butilcarbamoil-fenilamino)-5-ciano-pirimidin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (551,51 mg; 1,15 mmoles; 1,00 eq.), NaOH ac. 2,0M (11,50 ml; 23,00 mmoles; 20,00 eq.) y DMSO (5,70 ml) se añadió lentamente H_2O_2 (2,24 ml; 23,00 mmoles; 20,00 eq.). La reacción se agitó a t_a durante 16 h antes de filtrarse. El líquido se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se concentraron, se secaron y se llevaron a la siguiente etapa. EM: $m/z = 528$ $[M+H]^+$.



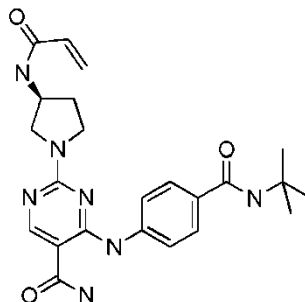
- 15 **Amida de ácido 2-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-carboxílico (140) (ejemplo de referencia)**

- 20 Se prepararon 13,7 mg de amida de ácido 2-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-4-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-carboxílico (49 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo, (4-aminofenil)(morfolino)metanona, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 8A, 8B, 8C, 2C y 2D. HPLC: 91,6 %, RT= 2,22 min. EM: $m/z = 466$ $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 11,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,0 (m, 3H), 7,47 (m, 3H), 6,25 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,51-3,75 (m, 12H), 2,24 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

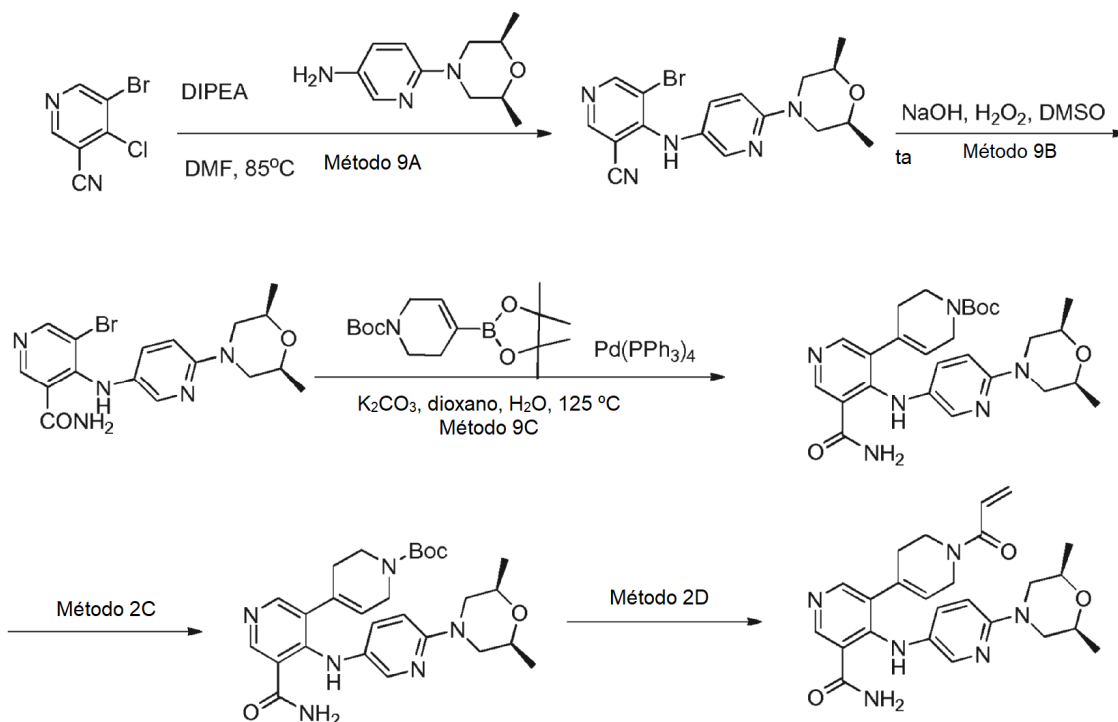
Ejemplo 122

4-[2-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-ciano-pirimidin-4-ilamino]-N-terc-butil-benzamida

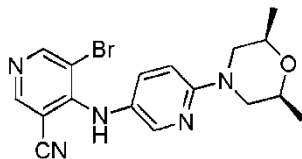
Se prepararon 7,9 mg de 4-[2-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-ciano-pirimidin-4-ilamino]-N-terc-butil-benzamida (6,6 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo, 4-amino-N-(terc-butil)benzamida, éster terc-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 8A, 8B, 8C, 2C y 2D. HPLC: 98,6 %, RT= 3,38 min. EM: m/z = 434 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 6,15 (dd, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,31 (s, 9H). Se solaparon cuatro protones con el pico de disolvente.

Ejemplo 123**(S)-2-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-((4-(terc-butilcarbamoil)fenil)amino)pirimidin-5-carboxamida (139)(ejemplo de referencia)**

Se prepararon 23,7 mg de (S)-2-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-((4-(terc-butilcarbamoil)fenil)amino)pirimidin-5-carboxamida (45 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo, 4-amino-N-(terc-butil)benzamida, éster terc-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 8A, 8B, 8C, 2C y 2D. HPLC: 97,8 %, RT= 3,0 min. EM: m/z = 452 [M+H]⁺. HPLC: 91,6 %, RT= 2,22 min. EM: m/z = 466 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 12,01 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,50-7,75 (m, 5H), 6,15 (dd, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). Se solaparon cuatro protones con el pico de disolvente.

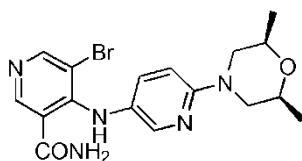
Ejemplo 124**Esquema 9**

Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 9:



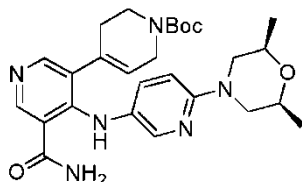
5-bromo-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nicotinonitrilo (Método 9A)

- 5 En un vial de microondas de 5 ml que contenía 5-bromo-4-cloro-nicotinonitrilo (50,00 mg; 0,23 mmoles; 1,00 eq.) y 6-*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamina (52,43 mg; 0,25 mmoles; 1,10 eq.) en DMF (1,00 ml; 38,91 mmoles; 169,21 eq.) se añadió DIPEA (0,11 ml; 0,69 mmoles; 3,00 eq.). La reacción se agitó a 85 °C durante 16 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 389 [M+H]^+$.



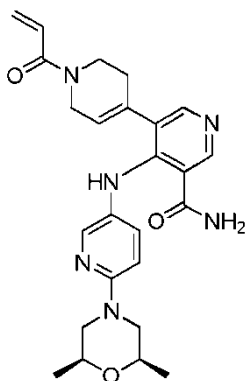
5-bromo-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nicotinamida (Método 9B)

- 10 En un matraz redondo de 25 ml que contenía 5-bromo-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nicotinonitrilo (89,30 mg; 0,23 mmoles; 1,00 eq.), NaOH ac. 2,0 N (2,30 ml; 4,60 mmoles; 20,00 eq.) y DMSO (0,50 ml) se añadió lentamente H₂O₂ (0,67 ml; 6,90 mmoles; 30,00 eq.). Después de 4 h, terminó la reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (5 ml x 3). Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se llevaron a la siguiente etapa. EM: $m/z = 406 [M+H]^+$.



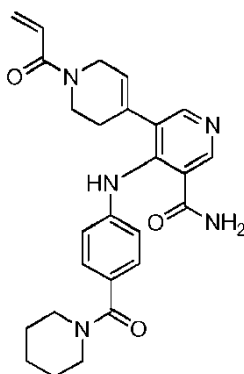
- 15 **Éster *terc*-butílico de ácido 5-carbamoi-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (Método (C))**

- 20 A un vial de microondas que contenía 5-bromo-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-nicotinamida (93,44 mg; 0,23 mmoles; 1,00 eq.), éster de pinacol de ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) se añadió dioxano (3,00 ml; 35,21 mmoles; 153,08 eq.) y agua (0,75 ml; 41,63 mmoles; 181,01 eq.). La reacción se agitó durante 1 h a 115 °C antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 509 [M+H]^+$.

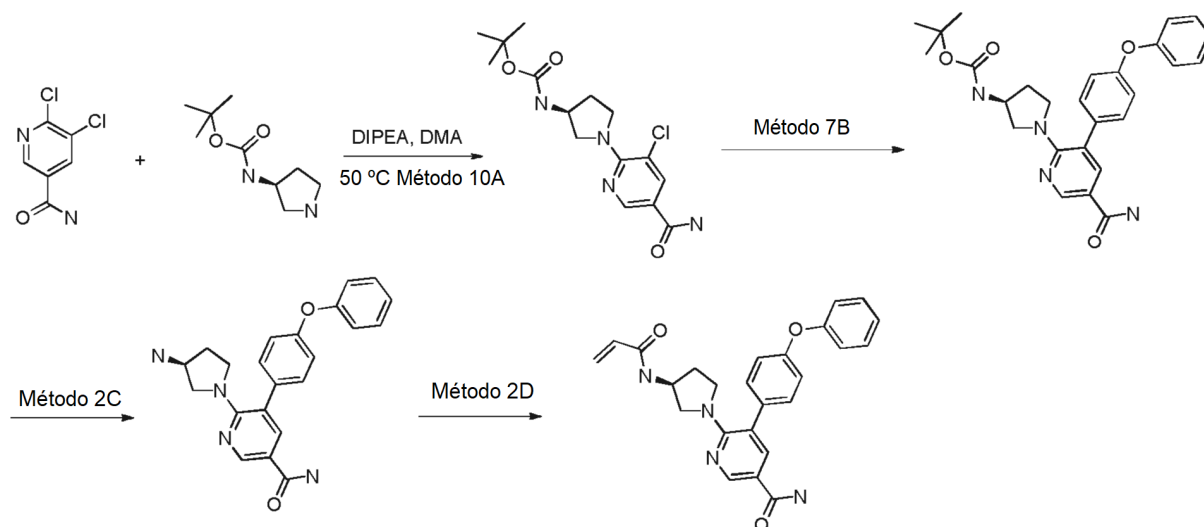


Amida de ácido 1'-acriloil-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico (168) (ejemplo de referencia)

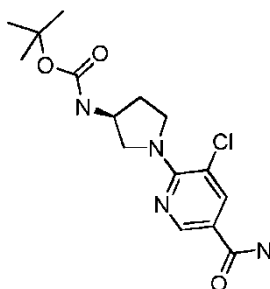
Se prepararon 12,8 mg de amida de ácido 1'-acriloil-4-[6-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico (49 %) a partir de 5-bromo-4-cloro-nicotinonitrilo, 6-*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamina, éster de pinacol de ácido *N*-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico y ácido acrílico con los métodos 9A, 9B, 9C, 2C y 2D. HPLC: 86,5 %, RT= 1,80 min. EM: m/z = 463 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,87 - 6,62 (m, 2H), 6,16 - 6,00 (m, 1H), 5,75 - 5,55 (m, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,41 - 2,21 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 125**Amida de ácido 1'-acriloil-4-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico (169) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 15,3 mg de amida de ácido 1'-acriloil-4-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-5-carboxílico (41 %) a partir de 5-bromo-4-cloro-nicotinonitrilo, (4-aminofenil)(piperidin-1-il)metanona, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 9A, 9B, 9C, 2C y 2D. HPLC: 92,8 %, RT= 2,35 min. EM: m/z = 460 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,79 - 6,55 (m, 1H), 6,04 (t, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,82 - 5,55 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 34,6 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,64 - 1,31 (m, 6H). Se solapan el resto de los protones con picos de disolvente.

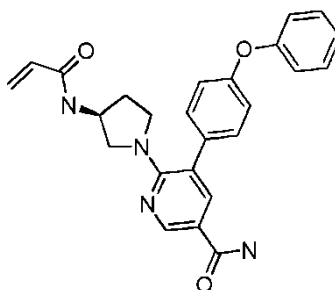
Ejemplo 126**Esquema 10**

Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 10:



Éster *tert*-butilico de ácido [(S)-1-(5-carbamoyl-3-cloro-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico (Método 10A)

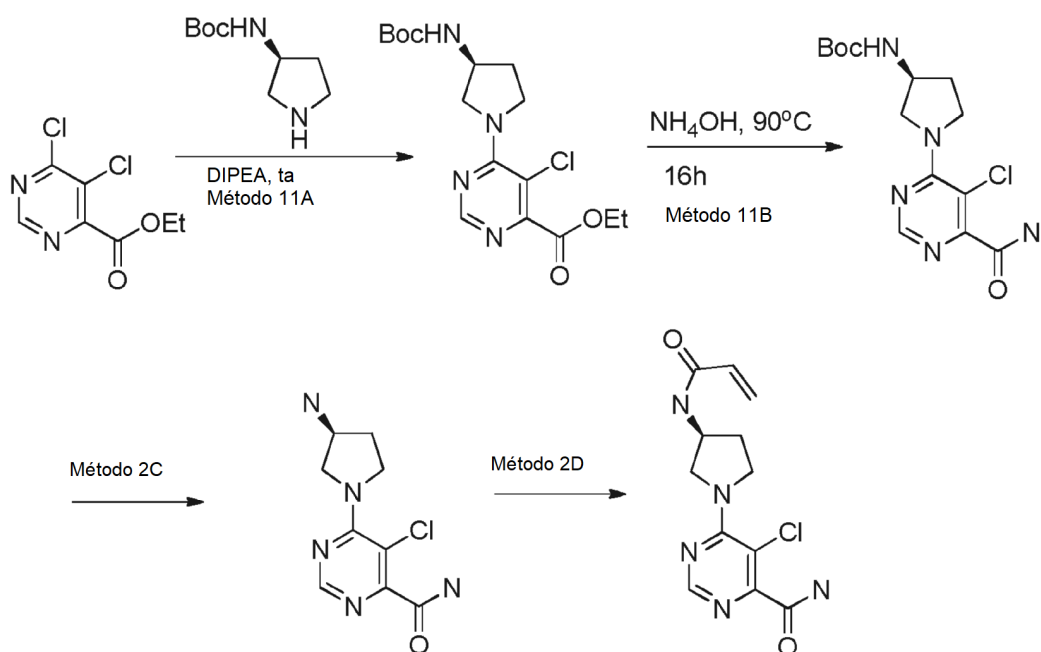
5 A un vial de microondas que contenía 5,6-dicloro-nicotinamida (250,00 mg; 1,31 mmoles; 1,00 eq.) y éster *tert*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (292,52 mg; 1,57 mmoles; 1,20 eq.) se añadió DMF (5,00 ml; 64,85 mmoles; 49,55 eq.) y DIPEA (0,43 ml; 2,62 mmoles; 2,00 eq.). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: m/z = 341 [M+H]⁺.



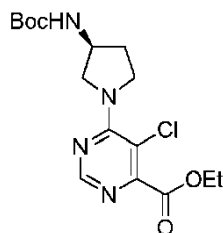
6-((S)-3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-(4-fenoxi-fenil)-nicotinamida (170) (ejemplo de referencia)

10 Se prepararon 23,8 mg de 6-((S)-3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-5-(4-fenoxi-fenil)-nicotinamida (34 %) a partir de 5,6-dicloro-nicotinamida, éster *tert*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, ácido 4-fenoxifenilborónico y ácido acrílico con los métodos 10A, 7B, 2C y 2D. HPLC: 98,9 %, RT= 3,32 min. EM: m/z = 429 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D6) δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,0 (s, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 4H), 6,20 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,79 (m, 1H).

Esquema 11

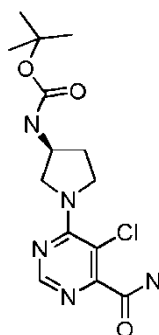


Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 11:



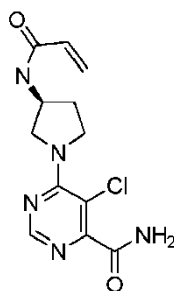
Éster etílico de ácido 6-((S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-5-cloro-pirimidin-4-carboxílico (Método 11A)

- 5 A un vial de microondas que contenía éster etílico de ácido 5,6-dicloro-pirimidin-4-carboxílico (25,00 mg; 0,11 mmoles; 1,00 eq.) y éster *tert*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (23,17 mg; 0,12 mmoles; 1,10 eq.) en *N,N*-dimetil-acetamida (1,00 ml; 32,64 mmoles; 288,63 eq.) se añadió DIPEA (0,06 ml; 0,34 mmoles; 3,00 eq.). La mezcla se agitó a ta durante 30 min antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 371 [M+H]^+$.



Éster *tert*-butílico de ácido [(S)-1-(6-carbamoil-5-cloro-pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico (Método 11B)

A un vial de microondas que contenía éster etílico de ácido 6-((S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-5-cloro-pirimidin-4-carboxílico (41,94 mg; 1,00 eq.) se añadió hidróxido de amonio (1,50 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h antes de concentrarse y llevarse a la siguiente etapa. EM: $m/z = 342 [M+H]^+$.

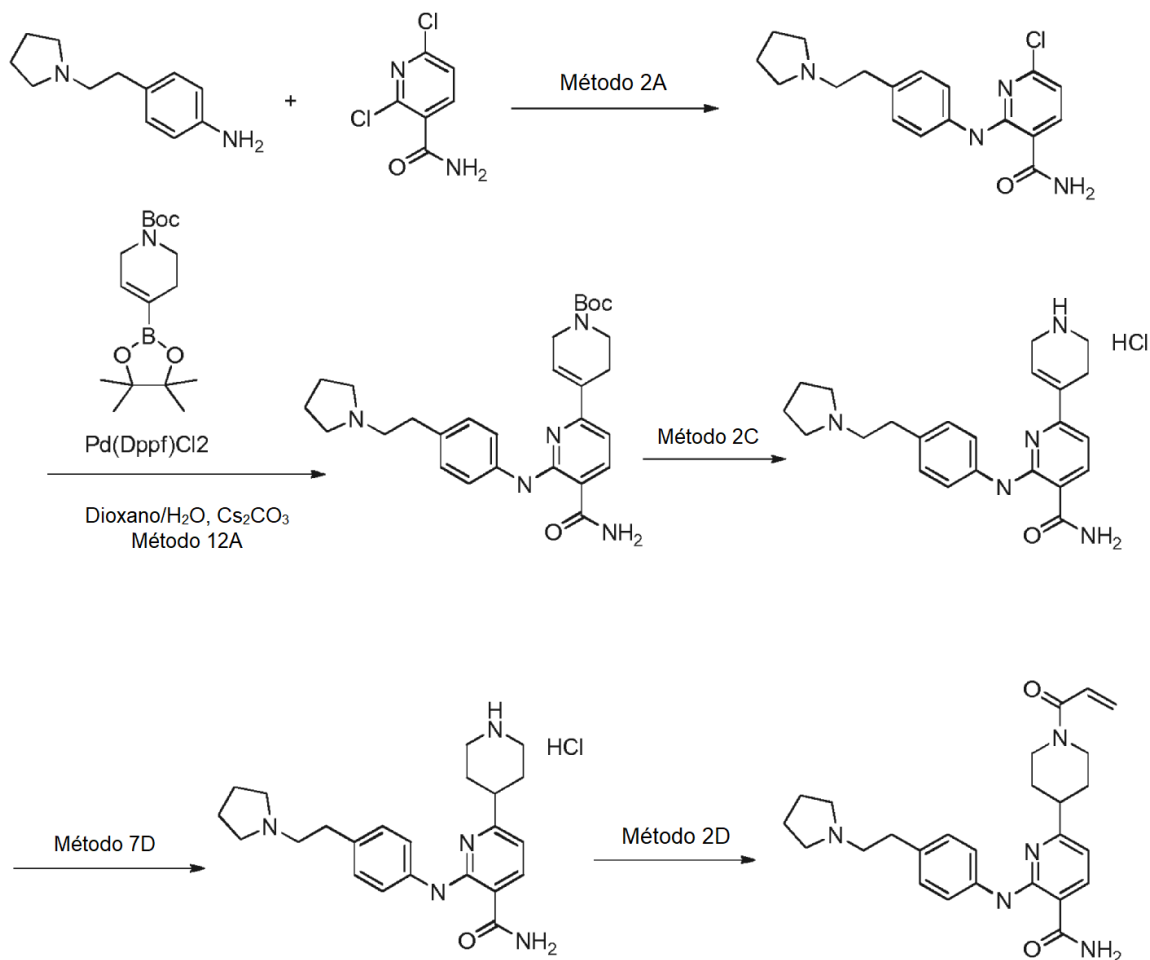


Amida de ácido 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-5-cloro-pirimidina4-carboxílico (172) (ejemplo de referencia)

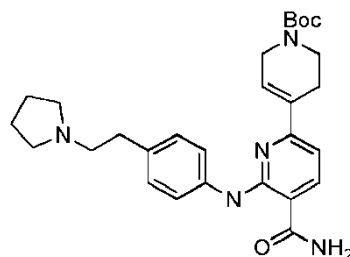
- Se prepararon 43,7 mg de amida de ácido 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-5-cloro-pirimidin-4-carboxílico (55 %) a partir de éster etílico de ácido 5,6-dicloro-pirimidin-4-carboxílico, éster *tert*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico, hidróxido de amonio, ácido acrílico con los métodos 11A, 11B, 2C y 2D. HPLC: 99,0 %, RT= 1,87 min. EM: $m/z = 296 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO-D6) δ 8,41 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

Ejemplo 127

Esquema 12



Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 12:

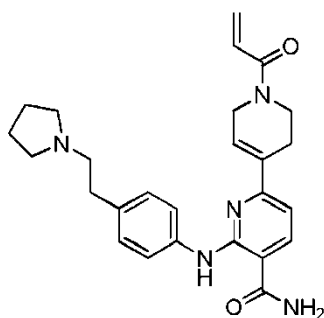


5

5-Carbamoil-6-((4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)amino)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo Método (12A)

A un vial de microondas que contenía 6-cloro-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (150,00 mg; 0,43 mmoles; 1,00 eq.), éster de pinacol de ácido n-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (161,40 mg; 0,52 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (311,81 mg; 0,96 mmoles; 2,20 eq.) se añadió dioxano (4,00 ml; 46,94 mmoles; 107,92 eq.) y agua (1,00 ml; 55,51 mmoles; 127,61 eq.). La solución se purgó con N₂ durante 1 min antes de añadir [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (35,52 mg; 0,04 mmoles; 0,10 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 140 °C durante 1 h antes de filtrarse, concentrarse y purificarse con columna de 11 g de KPNH. Se combinaron las fracciones deseadas recogidas y se secaron proporcionando el producto deseado. EM: m/z = 492 [M+H]⁺.

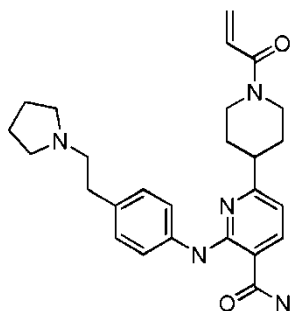
15



Amida de ácido 1'-acrilil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (17) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 16,0 mg de amida de ácido 1'-acrilil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (34 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C y 2D (se omite la etapa de hidrogenación, Método 7D). HPLC: 99,9 %, RT= 2,62 min. EM: m/z = 446 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,36 - 7,95 (m, 2H), 7,81 - 7,43 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 - 6,75 (m, 3H), 6,16 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,84 - 5,46 (m, 1H), 4,32 (d, J = 41,2 Hz, 2H), 3,78 (dt, J = 12,6, 5,6 Hz, 2H), 3,07 - 2,55 (m, 11H), 1,77 (s, 4H).

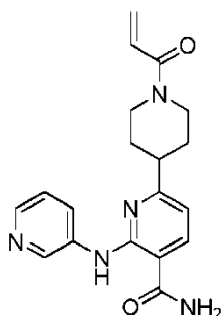
Ejemplo 128



Amida de ácido 1'-acrilil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (18) (ejemplo de referencia)

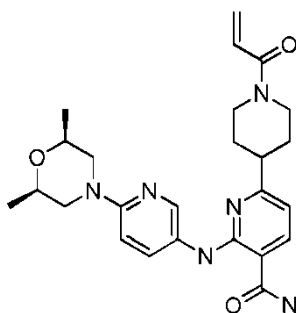
Se prepararon 18,3 mg de amida de ácido 1'-acrilil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (48 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,39 min. EM: m/z = 448 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,32 - 7,95 (m, 2H), 7,68 - 7,45 (m, 3H), 7,22 - 7,07 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 151,8, 13,1 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,92 (tt, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 1,93 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,68 (p, J = 3,0 Hz, 6H).

Ejemplo 129

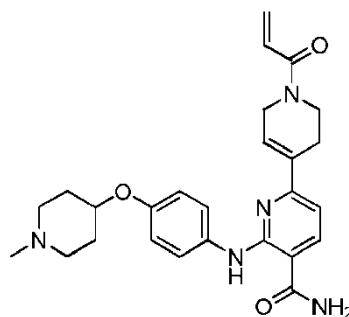


Amida de ácido 1'-acriloil-6-(piridin-3-ilamino)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (53) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 43,8 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-(piridin-3-ilamino)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (49 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, piridin-3-amina, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato, 4-y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC: 92,3 %, RT= 4,50 min. EM: m/z = 352 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 - 7,97 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 16,6, 9,5 Hz, 2H), 6,12 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,96 (tt, J = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 2H).

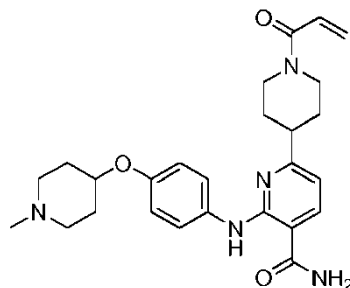
Ejemplo 130**Amida de ácido 1'-acriloil-6-[6-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (32) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 13,8 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-[6-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-ilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (38 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, 6-(*cis*-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-amina y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC: 97,7 %, RT= 2,77 min. EM: m/z = 465 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 - 8,00 (m, 2H), 8,05 - 7,82 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 - 7,01 (m, 2H), 6,98 - 6,79 (m, 2H), 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,4, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 155,5, 13,3 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 2H), 3,64 (ddt, J = 12,3, 8,6, 6,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,08 (m, 1H), 2,89 (ddt, J = 11,8, 8,1, 3,6 Hz, 1H), 2,85 - 2,66 (m, 1H), 2,40 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,70 - 1,44 (m, 2), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 131**Amida de ácido 1'-acriloil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (13) (ejemplo de referencia)**

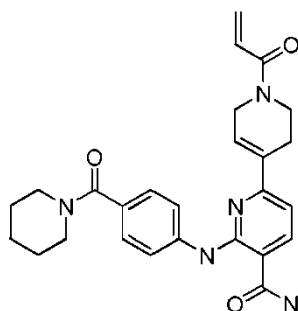
Se prepararon 28 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (62 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C y 2D (se omite la etapa de hidrogenación, Método 7D). HPLC: 89,6 %, RT= 2,86 min. EM: m/z = 462 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,43 - 8,00 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,11 - 6,64 (m, 5H), 6,15 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,86 - 5,59 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,41 - 4,14 (m, 2H), 3,76 (dt, J = 11,9, 5,6 Hz, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 4H), 2,19 - 1,62 (m, 4H). Se solapan algunos picos con picos de disolvente.

Ejemplo 132

**Amida de ácido 1'-acrilolil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (10) (ejemplo de referencia)**

- 5 Se prepararon 32,1 mg de amida de ácido 1'-acrilolil-6-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (52 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo, 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 2,18 min. EM: m/z = 465 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,25 - 7,92 (m, 2H), 7,75 - 7,38 (m, 3H), 7,03-6,76 (m, 3H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,06 (m, 2H), 3,18 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,89 (tt, J = 11,7, 3,8 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,62 (s, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 4H), 1,62 (dtd, J = 12,8, 8,8, 3,7 Hz, 4H).

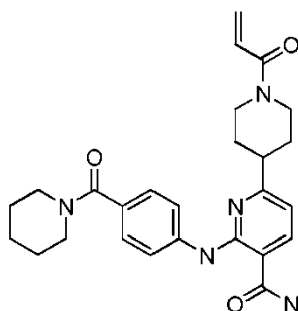
Ejemplo 133



- 15 **Amida de ácido 1'-acrilolil-6-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (28) (ejemplo de referencia)**

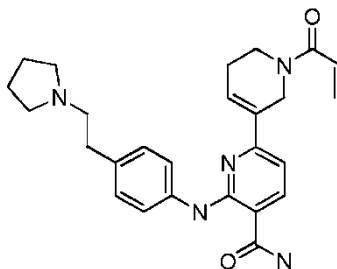
- 20 Se prepararon 35,1 mg de amida de ácido 1'-acrilolil-6-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (47 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo, (4-aminofenil)(piperidin-1-il)metanona y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C y 2D (se omite la etapa de hidrogenación, Método 7D). HPLC: 99,9 %, RT= 3,84 min. EM: m/z = 460 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s, 1H), 8,39 - 8,05 (m, 2H), 7,90 - 7,61 (m, 3H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,68 (m, 2H), 6,15 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,86 - 5,57 (m, 1H), 4,33 (d, J = 42,5 Hz, 2H), 3,78 (dt, J = 12,2, 6,0 Hz, 2H), 3,66 - 3,39 (m, 4H), 2,64 (d, J = 25,8 Hz, 2H), 1,78 - 1,23 (m, 6H).

Ejemplo 134

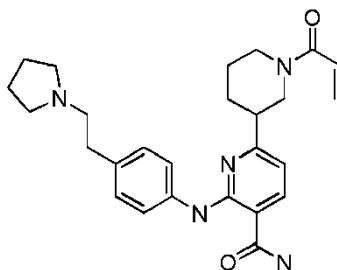


Amida de ácido 1'-acriloil-6-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (22) (ejemplo de referencia)

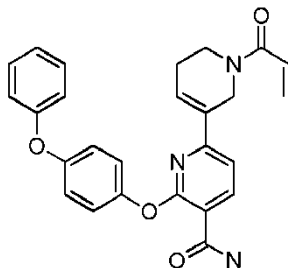
Se prepararon 26,6 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (38 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, (4-aminofenil)(piperidin-1-il)metanona y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC: 96,5 %, RT= 3,40 min. EM: m/z = 460 [M+H]⁺. No se obtuvieron datos de RMN debido a solo una cantidad limitada de producto.

Ejemplo 135**Amida de ácido 1'-acriloil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',5',6'-tetrahidro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico (44) (ejemplo de referencia)**

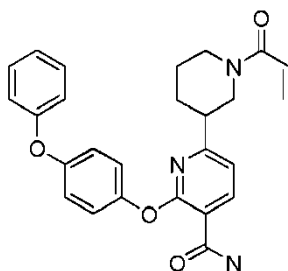
Se prepararon 25,7 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',5',6'-tetrahidro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico (33 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, 4-y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C y 2D (se omite la etapa de hidrogenación, Método 7D). HPLC: 99,9 %, RT= 2,77 min. EM: m/z = 446 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (d, J = 28,3 Hz, 1H), 8,50- 8,00 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 22,5, 7,5 Hz, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,24 - 7,09 (m, 2H), 7,03 - 6,77 (m, 2H), 6,16 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 19,9, 10,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,33 (m, 2H), 3,71 (dt, J = 18,3, 5,7 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,39 (d, J = 21,4 Hz, 2H), 1,91 (s, 4H).

Ejemplo 136**Amida de ácido 1'-acriloil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico (42) (ejemplo de referencia)**

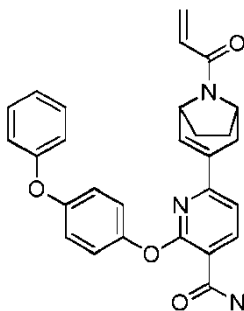
Se prepararon 21,4 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico (46 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, 4-y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC: 90,5 %, RT= 2,98 min. EM: m/z = 448 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 - 8,01 (m, 2H), 7,62 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,96-6,68 (m, 2H), 6,11 (dd, J = 16,6, 9,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 18,5, 10,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 65,5, 12,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 61,2, 13,6 Hz, 1H), 3,21- 2,84 (m, 1H), 2,84-2,57 (m, 6H), 2,06 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 4H), 1,50 (d, J = 14,0 Hz, 1H).

Ejemplo 137**Amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxil)-1',2',5',6'-tetrahidro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico (83) (ejemplo de referencia)**

- 5 Se prepararon 19,4 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico (37 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, 4-y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C y 2D (se omite la etapa de hidrogenación, Método 7D). HPLC: 99,9 %, RT= 4,45 min. EM: m/z = 442 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,22 (m, 5H), 7,22-6,98 (m, 5H), 6,95 - 6,37 (m, 2H), 6,10 (dd, J = 23,8, 16,8 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 30,9, 10,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,63 (dt, J = 12,7, 5,8 Hz, 2H), 2,31 (d, J = 20,8 Hz, 2H).

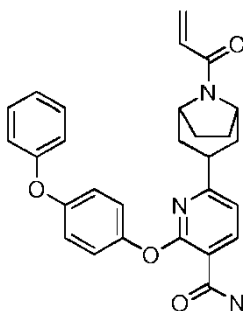
Ejemplo 138**Amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico (87) (ejemplo de referencia)**

- 15 Se prepararon 28,2 mg de amida de ácido 1'-acriloil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico (47 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo, 4-y ácido acrílico con los métodos 2A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC: 98,7 %, RT= 4,49 min. EM: m/z = 444 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,50 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 26,2, 8,3 Hz, 3H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,71 (ddd, J = 71,8, 16,6, 10,5 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 18,5 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 36,8, 10,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 53,4, 10,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,00 (dt, J = 33,1, 12,4 Hz, 1H), 2,65 (p, J = 11,5 Hz, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,70 (dt, J = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,40 (s, 1H).

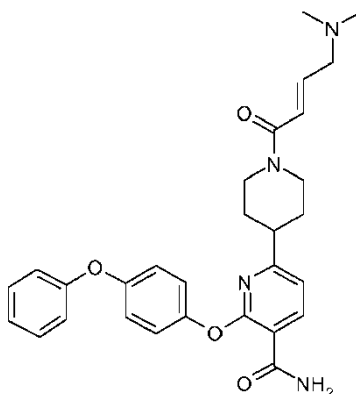
Ejemplo 139

6-(8-Acridoil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (65) (ejemplo de referencia)

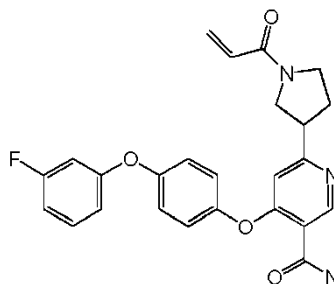
Se prepararon 28,5 mg de 6-(8-acridoil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (44 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo, 4-y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C y 2D (se omite la etapa de hidrogenación, Método 7D). HPLC: 94,2 %, RT= 4,50 min. EM: m/z = 470 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 7,43 (td, J = 7,9, 3,2 Hz, 4H), 7,38 - 7,23 (m, 5H), 7,13 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,73 (ddd, J = 21,4, 16,8, 10,3 Hz, 2H), 6,24 - 6,00 (m, 2H), 5,86 - 5,56 (m, 2H), 4,83 (dt, J = 19,1, 5,4 Hz, 2H), 4,71 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 - 2,60 (m, 1H), 2,34 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,75 - 1,49 (m, 1H). Se solapa un protón con el pico de disolvente.

Ejemplo 140**6-(8-Acridoil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (71) (ejemplo de referencia)**

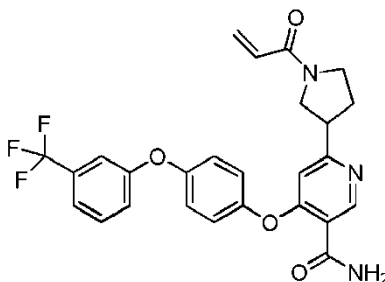
Se prepararon 16,7 mg de 6-(8-acridoil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (35 %) a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo, 4-y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC: 94,2 %, RT= 4,50 min. EM: m/z = 470 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,20 - 7,09 (m, 3H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,14 (m, 2H), 2,97 (tt, J = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 2,24 - 1,91 (m, 4H), 1,68 (dt, J = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 1,54 (ddt, J = 13,0, 9,2, 4,1 Hz, 1H), 1,39 - 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 141**Amida de ácido 1'-((E)-4-dimetilamino-but-2-enoil)-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (76) (ejemplo de referencia)**

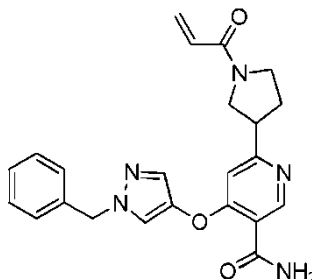
Se preparó la amida de ácido 1'-((E)-4-dimetilamino-but-2-enoil)-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico de un modo similar al descrito anteriormente usando los métodos usando los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D para dar amida de ácido 6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico y ácido (E)-4-dimetilamino-but-2-enoico 21 mg (29 %). HPLC: 94 %, RT= 3,40 min. EM: m/z = 501 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,20 - 8,07 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,26-6,94 (m, 5H), 6,61-6,52 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18-2,97 (s, 7H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,58 (m, 3H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 142**6-(1-Acriloil-pirrolidin-3-il)-4-[4-(3-fluorofenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (120) (ejemplo de referencia)**

Se preparó 6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-[4-(3-fluorofenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (50,00 mg; 0,11 mmoles; 22,1 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-(p-toliloxi)fenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 99,6 % de pureza. EM/CL m/z = 448,0 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,69 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 6,99-6,87 (m, 3H), 6,68 (d, J = 12,92 Hz, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 3,92-3,32 (m, 5H), 2,23-1,93 (m, 2H).

Ejemplo 143**6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-[4-(3-(trifluorometil)fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (121) (ejemplo de referencia)**

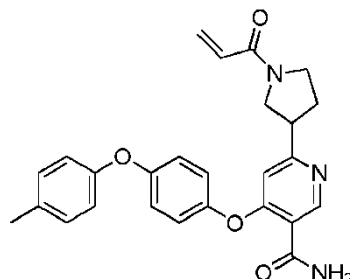
Se preparó 6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-[4-(3-(trifluorometil)fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (50,00 mg; 22,3 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-(3-trifluorometilfenoxioxi)fenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 99,6 % de pureza. EM/CL m/z = 498,0 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,70 (d, J = 1,44 Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,67 (d, J = 12,52 Hz, 1H), 6,60-6,52 (m, 1H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,66-5,63 (m, 1H), 3,92-3,32 (m, 5H), 2,23-1,93 (m, 2H).

Ejemplo 144**6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)oxi)-nicotinamida (122) (ejemplo de referencia)**

Se preparó 6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)oxi)-nicotinamida (100,00 mg; 0,20; 43,5 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-(3-trifluorometilfenoxioxi)fenol, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 99,6 % de pureza. EM/CL m/z = 418,0 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6):

8,64 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 4H), 6,81 (d, $J = 10,08$ Hz, 1H), 6,61-6,52 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 6,10-6,08 (m, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,63-3,48 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 1H), 2,22-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 145



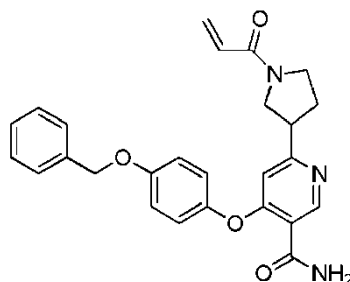
5

6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-(4-(p-toliloxi)fenoxi)nicotinamida (110) (ejemplo de referencia)

Se preparó 6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-(4-p-toliloxi-fenoxi)-nicotinamida (50,00 mg; 44,5 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-(p-toliloxi)fenol, éster *tert*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 99,7 % de pureza. EM/CL $m/z = 444,5$ $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,69 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 4H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,10-6,08 (m, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-1,95 (m, 2H).

10

Ejemplo 146



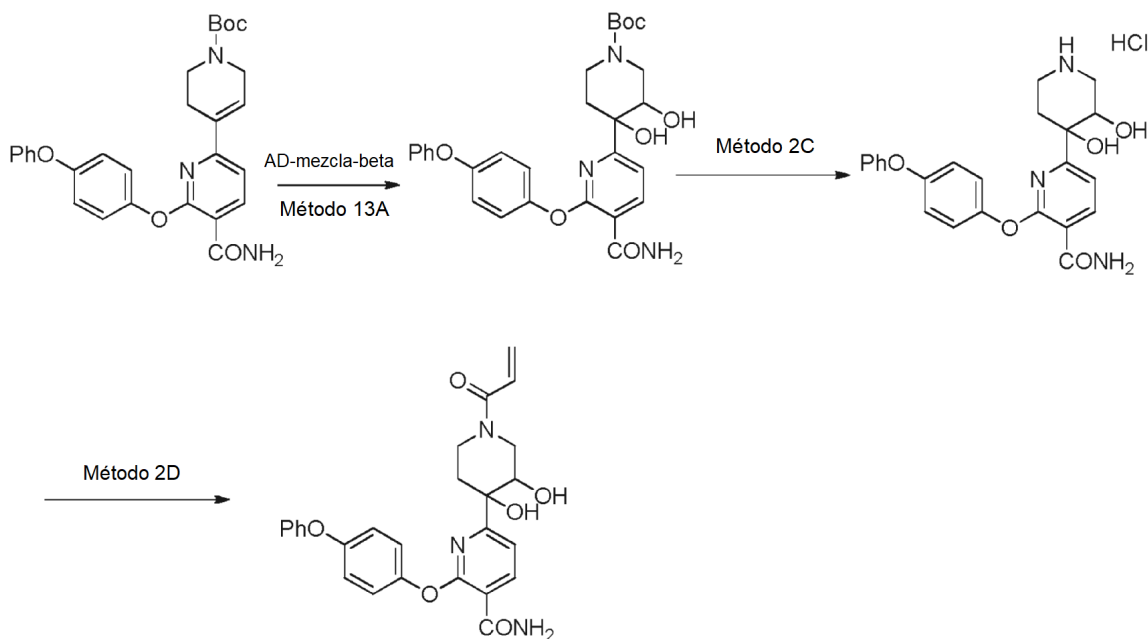
6-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-(4-(benciloxi)fenoxi)nicotinamida (111) (ejemplo de referencia)

Se preparó 6-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-(4-benciloxi-fenoxi)-nicotinamida (50,00 mg; 0,11 mmoles; 29,6 %; sólido amarillo pálido; producto purificado) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida (este isómero reacciona de un modo similar al isómero 2,4), 4-benciloxi-fenol, éster *tert*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 99,6 % de pureza. EM/CL $m/z = 444,2$ $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,68 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,56-6,50 (m, 2H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,46-3,48 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H).

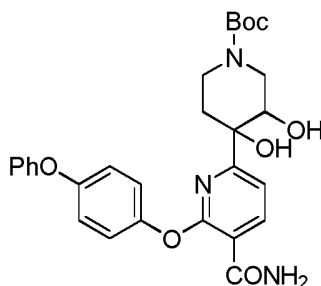
20

Ejemplo 147

Esquema 13

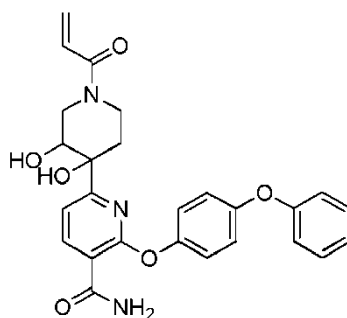


5 Métodos asociados con el Esquema 13:



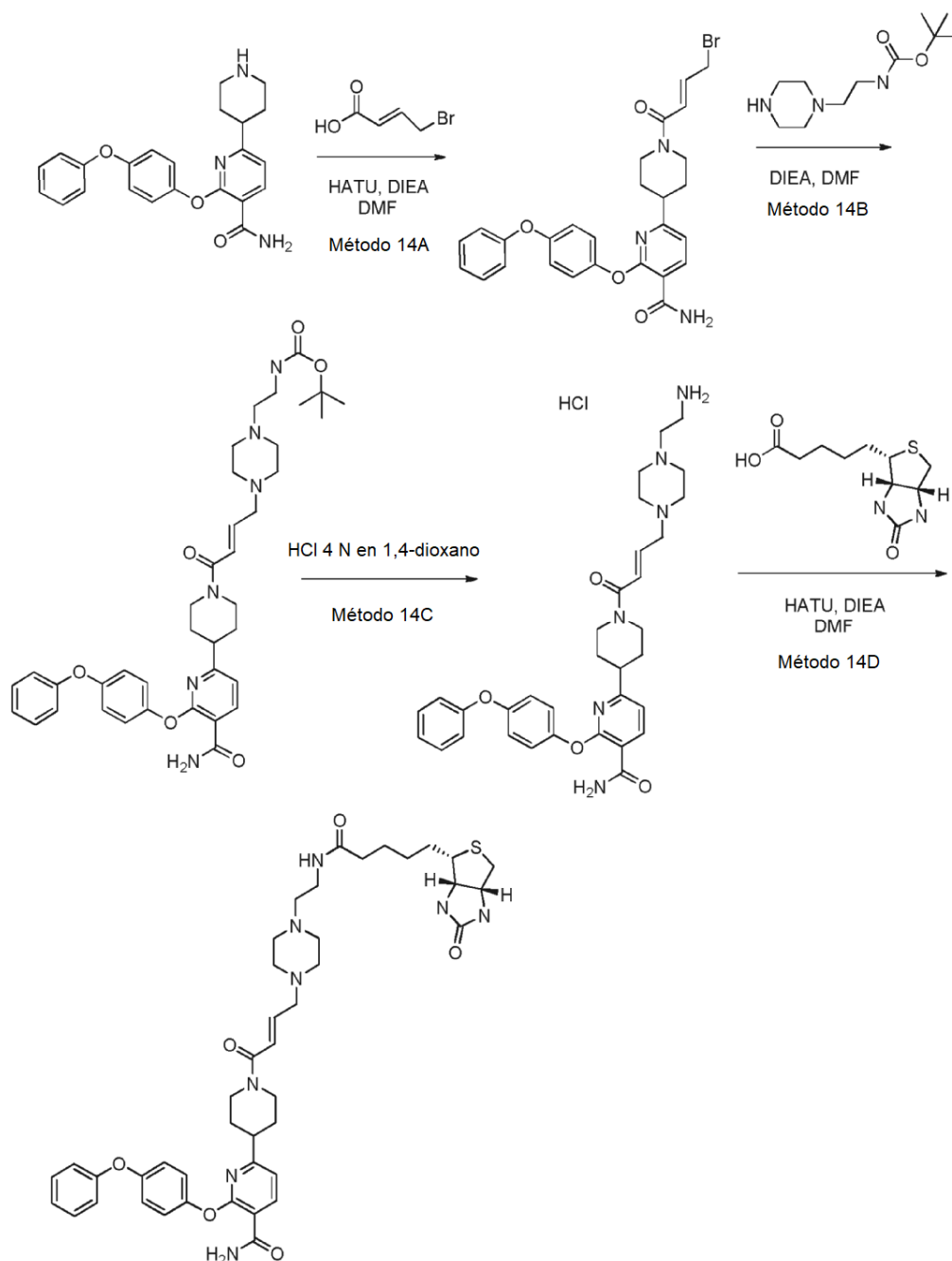
4-(5-Carbamoil-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidroxiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Método 13A)

10 Se agitó la mezcla de 5-carbamoil-6-(4-fenoxifenoxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de *terc*-butilo (sintetizada según los Métodos 1A y 12A) (1,8 g, 3,7 mmoles, 1 eq), K₂CO₃ (300 mg), metanosulfonamida (0,8 g), K₃Fe(CN)₆ y K₂CO₃ (1:1) (20 g) en t-BuOH (40 ml) y agua (40 ml) a 50 °C durante 48 h. Se añadió agua (500 ml) y se extrajo por AE (100 ml*3). Se secó la fase orgánica y se concentró dando el sólido en bruto que se purificó por re-cristalización en TBME. EM/CL *m/z* = 522,2 [M + H]⁺.



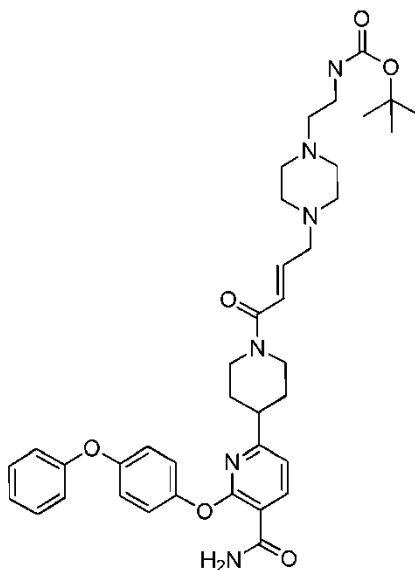
Amida de ácido 1'-acriloil-3',4'-dihidroxi-6-(4-fenoxi-fenoxil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (77) (ejemplo de referencia)

Se prepararon 53,9 mg de amida de ácido 1'-acriloil-3',4'-dihidroxi-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (56 %) con 4-(5-carbamoil-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con los métodos 2C y 2D. HPLC: 99,3 %, RT= 3,66 min. EM: m/z = 476 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 7,55 - 7,34 (m, 3H), 7,29 - 7,08 (m, 3H), 7,08 - 6,94 (m, 4H), 6,74 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,05 (dt, J = 17,0, 3,4 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,01 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 21,0, 13,0 Hz, 1H), 3,56 (dq, J = 10,7, 5,7, 5,1 Hz, 1H), 3,28 - 3,09 (m, 1H), 2,83 (dt, J = 64,4, 12,0 Hz, 1H), 1,78 - 1,57 (m, 1H), 1,49 (d, J = 13,9 Hz, 1H).

Ejemplo 148**Esquema 14**

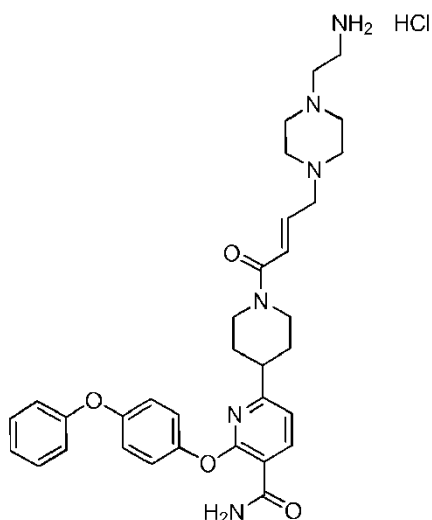
5

EM: $m/z = 537,3/592,1$ $[M+H]^+$.



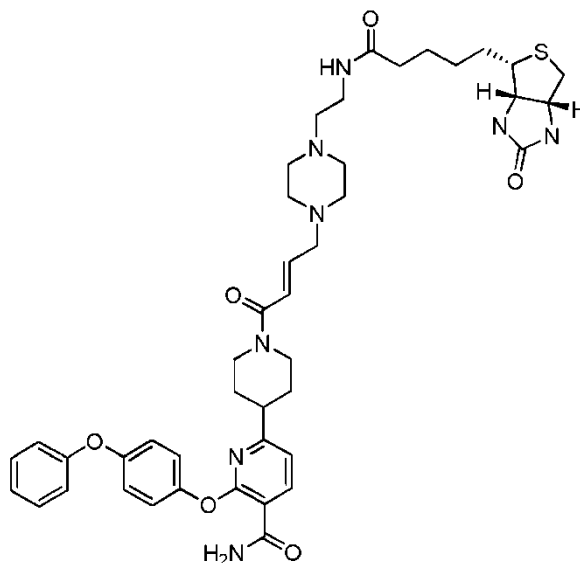
10

15



Clorhidrato de amida de ácido 1'-((E)-4-(4-(2-amino-etil)-piperazin-1-il)-but-2-enoil)-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-carboxílico (Método 14C)

5 Se combinó éster *terc*-butílico de ácido [2-(4-((E)-4-[5-carbamoil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-il]-4-oxo-but-2-enil)-piperazin-1-il)-etil]-carbámico (31,00 mg; 0,05 mmoles; 1,00 eq.) con 1,4-dioxano 4 N (5 ml) junto con MeOH (1 ml). Se agitó la reacción a TA durante 1,5 h, luego se secó a vacío durante 1 h dando clorhidrato de amida de ácido 1'-((E)-4-[4-(2-Amino-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoil)-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-carboxílico que se usó sin purificación. EM: m/z = 585,1 [M+H]⁺.



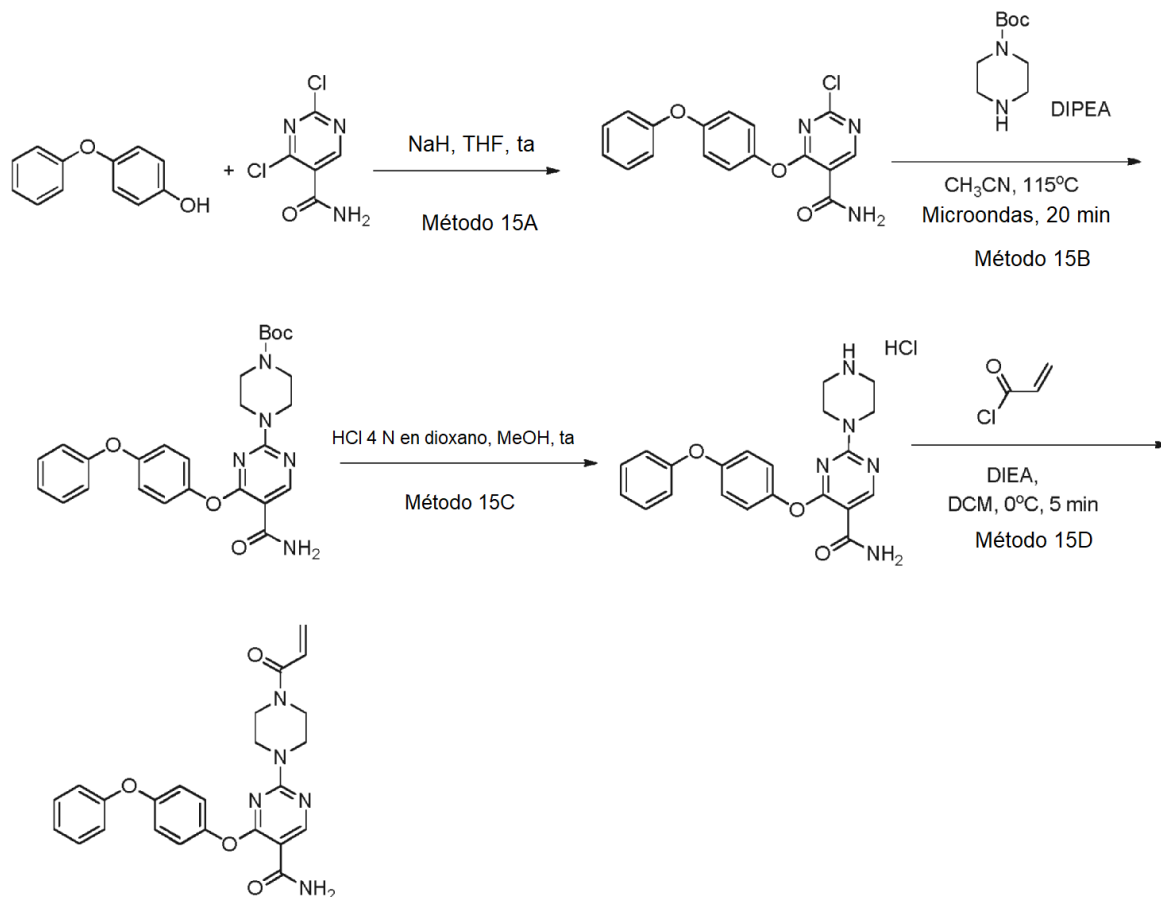
10 **6-(1-((E)-4-(4-(2-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamido)etil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (Método 14D) (86)**

15 Se combinó clorhidrato de amida de ácido 1'-((E)-4-[4-(2-amino-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoil)-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-carboxílico (11,00 mg; 0,02 mmoles; 1,00 eq.) con ácido 5-((3aR,6S,6aS)-2-oxo-hexahidro-tieno[3,4-d]imidazol-6-il)-pentanoico (4,48 mg; 0,02 mmoles; 1,15 eq.), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,02 mmoles; 1,50 eq.; 3,71 mg; 0,00 ml) y trietilamina (0,01 ml; 0,08 mmoles; 5,00 eq.) en DCM (23,40 mmoles; 1468,27 eq.; 1987,50 mg; 1,50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 días. Entonces se diluyó la reacción con DCM (4 ml) y se extrajo con H₂O (3x 4 ml). Se concentraron los extractos orgánicos y se purificó la reacción en bruto por cromatografía de fase inversa usando un gradiente de 25-95 % de CH₃CN/H₂O (0,1 % de ácido fórmico) dando amida de ácido 1'-[4-(4-{2-[5-((3aR,6S,6aS)-2-oxo-hexahidro-tieno[3,4-d]imidazol-6-il)-pentanoilamino]-etil}-piperazin-1-il)-but-2-enoil]-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-carboxílico (2,50 mg; 17 %) como un sólido blanco. HPLC: 90 %, RT= 3,11 min. EM: m/z = 812 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,50 - 7,31 (m, 2H), 7,19-6,99 (m, 5H), 6,78 (dd, J = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,82-5,65 (m, 2H), 4,92-4,84 (s, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H),

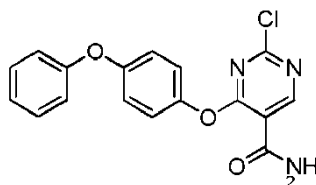
4,35 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,52 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 3,28 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 2,78 (m, 15H), 2,24 (dd, $J = 13,3$, 7,0 Hz, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,61 - 1,34 (m, 4H).

Ejemplo 149

Esquema 15

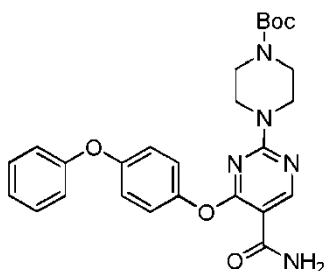


5 Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 15



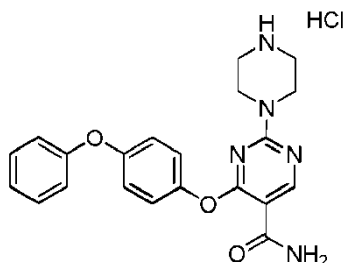
Amida de ácido 2-cloro-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (Método 15A)

10 Se disolvió amida de ácido 2,4-dicloro-pirimidin-5-carboxílico (2000,00 mg; 10,42 mmoles; 1,00 eq.) en THF (200,00 ml; 2468,59 mmoles; 236,99 eq.) y luego se enfrió hasta 0 °C sobre un baño de hielo. Entonces se añadió 4-fenoxi-fenol (1745,67 mg; 9,37 mmoles; 0,90 eq.) seguido por hidruro de sodio, 60 % en aceite mineral (833,32 mg; 20,83 mmoles; 2,00 eq.). La reacción se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, luego se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, luego se concentraron a sequedad. Se purificó sobre sílice usando un gradiente de 0-50 % de EtOAc/hexanos dando amida de ácido 2-cloro-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (2876,00 mg; 80 %) como un sólido blanco. EM: $m/z = 392,2$ $[M+H]^+$.



Éster *tert*-butílico de ácido 4-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (Método 15B)

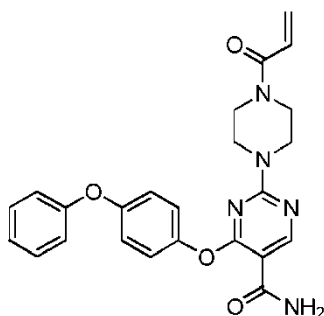
- 5 Se combinó amida de ácido 2-cloro-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (0,41 mmoles; 1,00 eq.; 141,00 mg) con éster *tert*-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico (0,45 mmoles; 1,10 eq.; 105,66 mg) y C8H19N (1,24 mmoles; 3,00 eq.; 159,97 mg; 0,22 ml) en MeCN (76,58 mmoles; 185,62 eq.; 3144,00 mg; 4,00 ml). Entonces se calentó la mezcla en el microondas durante 20 minutos a 115 °C. Entonces, la reacción se purificó directamente sobre sílice usando un gradiente de 25-100 % de EtOAc dando éster *tert*-butílico de ácido 4-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico 90 mg (44 %). EM: m/z = 492,3 [M+H]⁺.



10

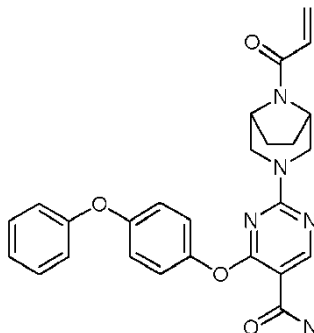
Clorhidrato de amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenoxi)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (Método 15C)

- 15 Se combinó éster *tert*-butílico de ácido 4-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (0,32 mmoles; 1,00 eq.; 158,00 mg) con solución 4 M de HCl en dioxano (5,00 ml). Se agitó la reacción a TA durante 1 h. Entonces se retiró todo el disolvente y se secó el residuo dando clorhidrato de amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenoxi)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico 138,00 mg, que se usó sin purificación. EM: m/z = 392,1 [M+H]⁺

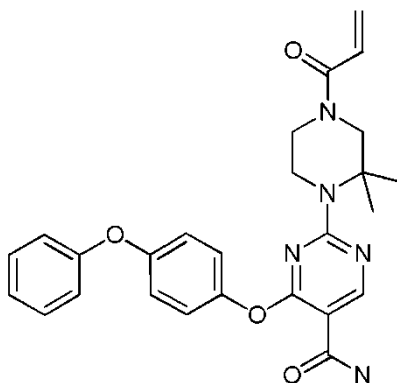


Amida de ácido 2-(4-acriloil-piperazin-1-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (173) (Método 15D)

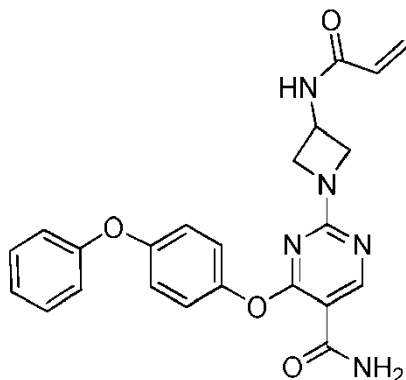
- 20 Se suspendió clorhidrato de amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenoxi)-2-piperazin-1-il-pirimidin-5-carboxílico (0,32 mmoles; 1,00 eq.; 137,00 mg) en DCM (78,00 mmoles; 243,62 eq.; 6625,00 mg; 5,00 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Entonces se añadió DIEA (0,96 mmoles; 3,00 eq.; 124,06 mg; 0,16 ml), seguido por una solución de cloruro de acrilóilo (0,35 mmoles; 1,10 eq.; 31,88 mg; 0,03 ml) en 1 ml de DCM que se añadió gota a gota durante cinco minutos. Entonces se añadió 1 ml de MeOH y se retiró todo el disolvente. Se purificó la reacción por fase inversa usando un gradiente de 30-80 % de CH₃CN/H₂O (0,1 % de ácido fórmico) durante 15 minutos dando amida de ácido 2-(4-acriloil-piperazin-1-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico 16,00 mg (11 %). HPLC: 98 %, RT= 4,01 min.
- 25 EM: m/z = 446,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 3 H), 7,25-7,0 (m, 8H), 6,64-6,52 (m, 1H), 6,35 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 4,02-3,28 (m, 8H).

Ejemplo 150**Amida de ácido 2-(8-acriloil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (149) (ejemplo de referencia)**

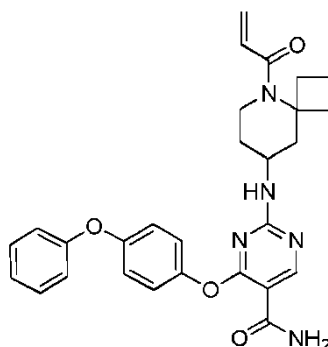
- 5 Se preparó amida de ácido 2-(8-acriloil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, éster *terc*-butílico de ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico y cloruro de acrilóilo con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 91,3 %, RT= 4,21 min. EM: m/z = 472 [M+H]⁺ 3,71 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 7,63 - 7,22 (m, 4H), 7,10 (ddd, J = 35,5, 16,5, 8,7 Hz, 3H), 6,94 - 6,57 (m, 3H), 6,19 (dd, J = 16,7, 2,1 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,71-4,31 (m, 2H), 3,80 (d, J = 59,4 Hz, 1H), 3,12-2,72 (m, 4H), 1,99 - 1,33 (m, 4H).
- 10

Ejemplo 151**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (151) (ejemplo de referencia)**

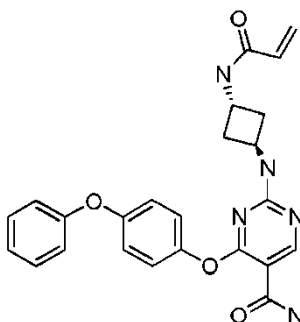
- 15 Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, éster *terc*-butílico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y cloruro de acrilóilo con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,30 min. EM: m/z = 475 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 7,57-7,22 (m, 3H), 7,29-6,90 (m, 7H), 6,70 (dd, J = 16,9, 10,3 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,97-3,57 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 152**Amida de ácido 2-(3-acriloilamino-azetidin-1-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico (174) (ejemplo de referencia)**

- 5 Se prepararon 22,6 mg de amida de ácido 2-(3-acriloilamino-azetidin-1-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico (38 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, éster *terc*-butílico de ácido (*S*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,30 min. EM: $m/z = 475 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 7,56-7,22 (m, 3H), 7,25-6,88 (m, 7H), 6,71 (dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz, 1H), 6,0 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H) 3,87-3,57 (m, 4H).

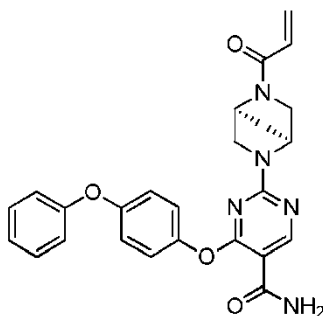
10 Ejemplo 153**Amida de ácido 2-(5-acriloil-5-aza-spiro[3,5]non-8-ilamino)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico (175) (ejemplo de referencia)**

- 15 Se prepararon 47,00 mg de amida de ácido 2-(5-acriloil-5-aza-spiro[3,5]non-8-ilamino)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico (29 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, éster *terc*-butílico de ácido (*S*)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,88 min. EM: $m/z = 500,2 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,31-6,87 (m, 7H), 6,33 (ddd, $J = 18,6, 16,7, 6,1$ Hz, 3H), 5,66 (dd, $J = 10,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,11 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 2,56 (m, 2H), 2,35 - 1,08 (m, 9H).

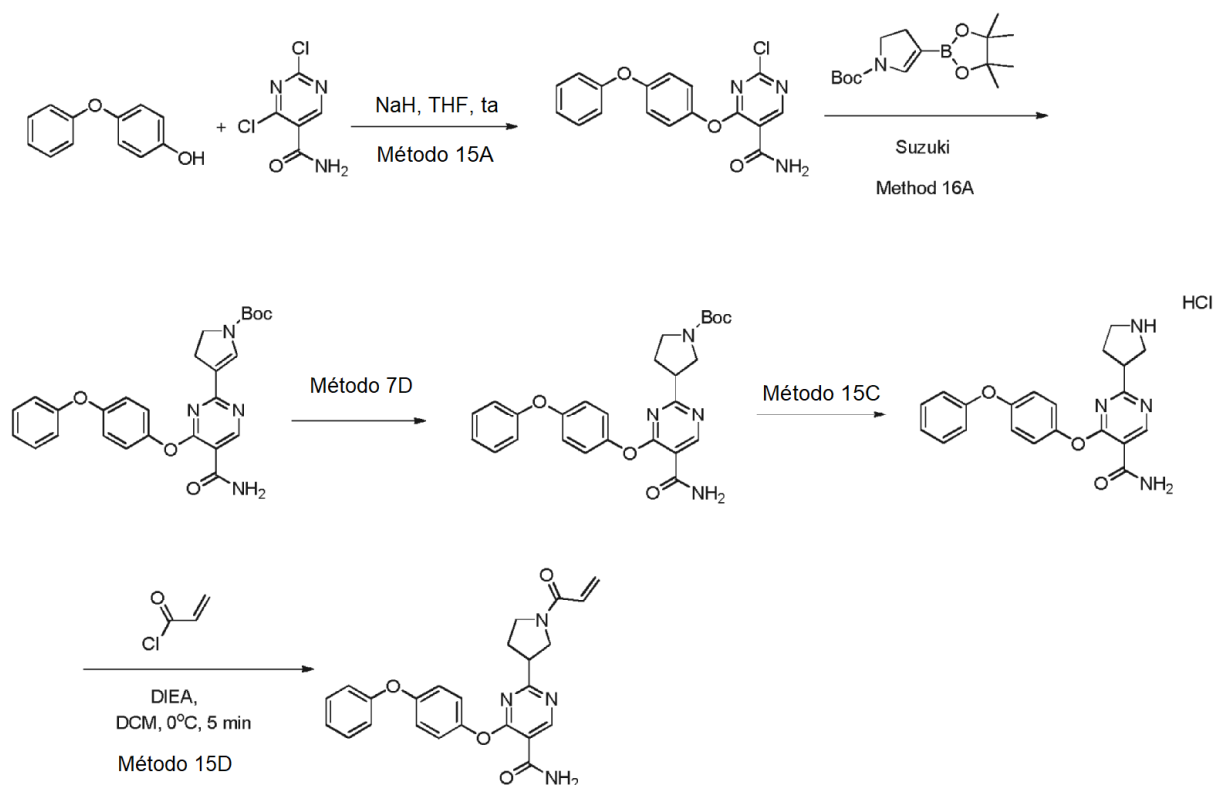
20 Ejemplo 154

2-(((1r,3r)-3-acrilamidociclobutil)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (176) (ejemplo de referencia)

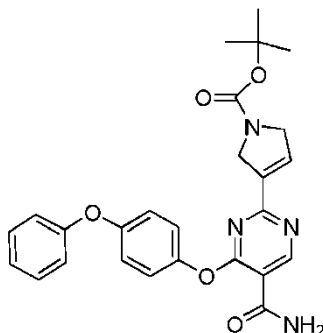
Se prepararon 51 mg de 2-(((1r,3r)-3-acrilamidociclobutil)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (56 %) usando los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 98,9 %, RT= 3,52 min. EM: m/z = 447,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 7,43 - 7,24 (m, 2H), 7,19 - 6,90 (m, 8H), 6,30 - 5,99 (m, 2H), 5,61 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,26 - 3,97 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,03 - 1,58 (m, 2H).

Ejemplo 155**2-((1S,4S)-5-acrilolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (147) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 137 mg de 2-((1S,4S)-5-acrilolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (52 %) usando los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 99,9 %, RT= 3,52 min. EM: m/z= 456,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 7,56 - 7,22 (m, 4H), 7,22 - 6,80 (m, 6H), 6,74 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,13 - 4,68 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,82 - 3,36 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,26 - 1,83 (m, 1H).

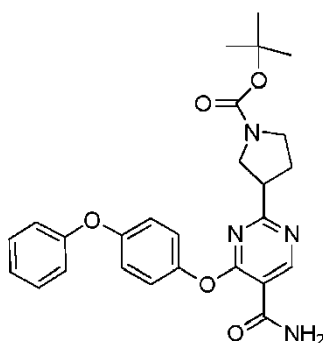
Ejemplo 156**Esquema 16**

Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 16:



Éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (Método 16A)

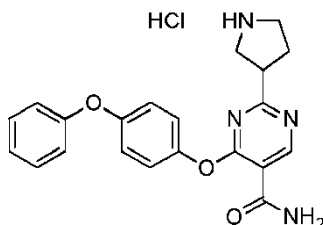
- 5 Se combinaron amida de ácido 2-cloro-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (250,00 mg; 0,73 mmoles; 1,00 eq.) (preparada por el Método 15A), éster *tert*-butilico de ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (259,12 mg; 0,88 mmoles; 1,20 eq.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (59,74 mg; 0,07 mmoles; 0,10 eq.) en un recipiente de microondas. Se evacuó el disolvente y se volvió a llenar con N₂ (3x). Se añadió [1,4]-dioxano (3,00 ml; 34,05 mmoles; 46,55 eq.) y entonces se evacuó y se volvió a llenar con N₂ (3x) otra vez. Se agitó a 140 °C en un microondas durante 20 min. Se purificó la
- 10 directamente la mezcla de reacción por cromatografía de sílice ultrarrápida en columna usando 10 % de AE/ Hex isocrático durante 1 min, luego se aumentó hasta 60 % de AE/ Hex durante 5 min dando éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (336,00 mg; 0,71 mmoles) como un sólido blanco. EM: m/z = 475 [M+H]⁺.



15

Éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico

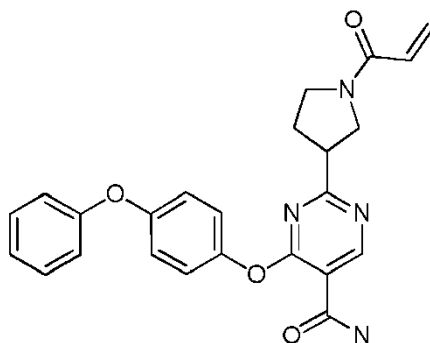
Se prepararon 276,00 mg éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico a partir de éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico usando el Método 7D que se llevó adelante sin purificación. EM: m/z = 477,2 [M+H]⁺.



20

Clorhidrato de amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenoxi)-2-pirrolidin-3-il-pirimidin-5-carboxílico

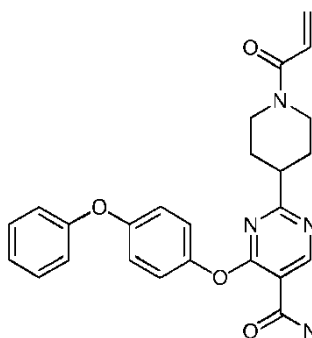
Se prepararon 58,00 mg de clorhidrato de amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenoxi)-2-pirrolidin-3-il-pirimidin-5-carboxílico a partir de éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico usando el Método 15 C. El material se usó directamente sin purificación adicional. EM: m/z = 377,1 [M+H]⁺.



Amida de ácido 2-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (150) (ejemplo de referencia)

- 5 Se prepararon 18,00 mg de amida de ácido 2-(1-acriloil-pirrolidin-3-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (11 %) a partir de clorhidrato de amida de ácido 4-(4-fenoxi-fenoxi)-2-pirrolidin-3-il-pirimidin-5-carboxílico usando el procedimiento 15D. HPLC: 100 %, RT= 3,79 min. EM: m/z = 431 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 20,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,50-6,47 (m, 1H), 6,10 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,72 - 5,55 (m, 1H), 3,95 - 3,43 (m, 4H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 2,34-1,88 (d, 2H).

10 **Ejemplo 157**

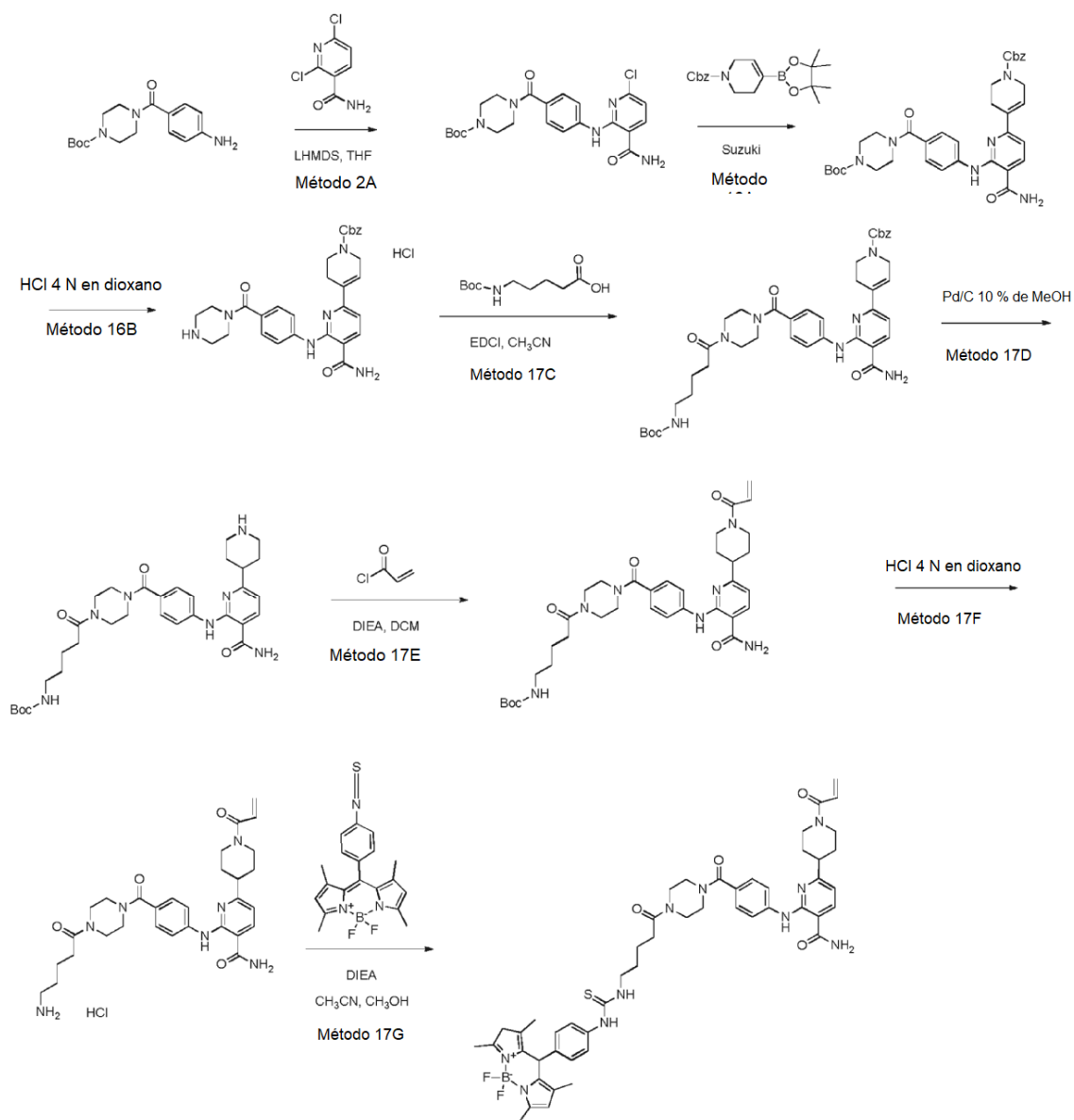


Amida de ácido 2-(1-acriloil-piperidin-4-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico (148) (ejemplo de referencia)

- 15 Se preparó amida de ácido 2-(1-acriloil-piperidin-4-il)-4-(4-fenoxi-fenoxi)-pirimidin-5-carboxílico de un modo similar al descrito anteriormente usando éster *terc*-butilico de ácido -(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico con los métodos 16A, 7D, 15C y 15D. HPLC: 95,1 %, RT= 3,21 min. EM: m/z = 423 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 7,97-7,79 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 - 6,95 (m, 5H), 6,88-6,74 (m, 2H), 6,08 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,76 - 2,24 (m, 4H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,61-1,37 (m, 2H).

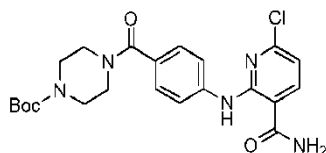
20

Ejemplo 158



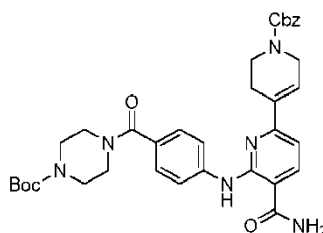
Esquema 17

Métodos asociados a las etapas de reacción en el Esquema 12:



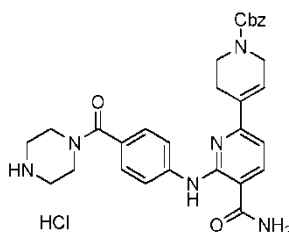
5 Éster *terc*-butilico de ácido carbamoil-6-cloro-piridin-2-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-carboxílico

Se preparó éster *terc*-butilico de ácido carbamoil-6-cloro-piridin-2-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-carboxílico a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida y éster *terc*-butilico de ácido 4-(4-amino-benzoil)-piperazin-1-carboxílico usando el Método 2A, excepto que el compuesto se purificó sobre 25 g de sílice de 25 micrómetros usando un gradiente de 10-65 % de acetato de etilo en hexanos. EM: m/z = 460 [M+H]⁺.



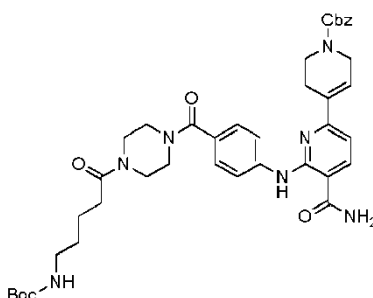
Éster bencílico de ácido 6-[4-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-carbamoyl-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

- 5 Se prepararon 994,00 mg de éster bencílico de ácido 6-[4-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-carbamoyl-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico, 78 %, a partir de éster *tert*-butílico de ácido carbamoyl-6-cloro-piridin-2-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-carboxílico usando el Método 16A, excepto que la reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida usando sílice y un gradiente de 25-50 % de acetato de etilo en hexano. EM: m/z = 641,3 [M+H]⁺.



10 **Clorhidrato de éster bencílico de ácido 5-carbamoyl-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico**

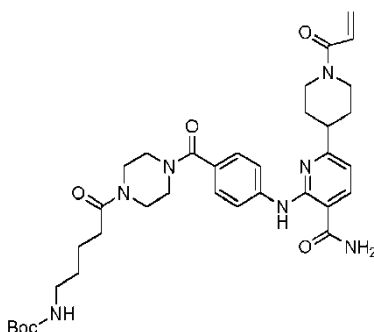
- 15 Se preparó clorhidrato de éster bencílico de ácido 5-carbamoyl-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (892,00 mg; 1,55 mmoles) a partir de éster bencílico de ácido 6-[4-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-carbamoyl-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico usando el Método 16B que se usó sin purificación adicional. EM: m/z = 541 [M+H]⁺.



Éster bencílico de ácido 6-[4-[4-(5-*tert*-butoxicarbonilamino-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino]-5-carbamoyl-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (Método 17C)

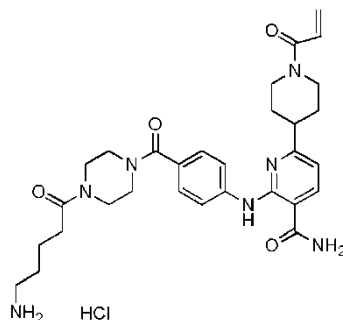
- 20 Se combinó clorhidrato de éster bencílico de ácido 5-carbamoyl-6-[4-(piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,35 mmoles; 1,00 eq.; 780,00 mg) con ácido 5-*tert*-butoxicarbonilamino-pentanoico (1,62 mmoles; 1,20 eq.; 352,39 mg) y 1(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida * HCl (EDCI) (2,70 mmoles; 2,00 eq.; 518,22 mg). Entonces se añadió trietilamina (4,05 mmoles; 3,00 eq.; 410,32 mg; 0,56 ml) y la reacción se agitó a TA durante dos horas. Se inactivó la reacción con agua y se diluyó con 250 ml de diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos tres veces con hidrogenocarbonato de sodio sat., luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, luego se concentraron a sequedad. La reacción se purificó sobre 40 g de sílice de 25 micrómetros usando un gradiente de 25-100 % de acetato de etilo en hexanos, luego 0-20 % de metanol en diclorometano dando éster bencílico de ácido 6-[4-[4-(5-*tert*-butoxicarbonilamino-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino]-5-carbamoyl-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (761,00 mg; 1,03 mmoles)). EM: m/z = 741 [M+H]⁺.

Se disolvió éster bencílico de ácido 6-{4-[4-(5-*terc*-butoxicarbonilamino-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-5-carbamoil-3',6'-dihidro-2'-H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,61 mmoles; 1,00 eq.; 448,60 mg) en metanol (15,00 ml) y luego se trató con aproximadamente 100 mg de Pd/C (10 % de tipo Degaussa). Entonces se evacuó el matraz, luego se purgó con nitrógeno. Entonces se repitió el proceso, el matraz se cargó con hidrógeno de un globo y comenzó la agitación. La reacción se hidrogenó durante 1,5 horas a 1 atm de presión a TA. La hidrogenación continuó durante media hora adicional (2 horas de tiempo de reacción total), luego se evacuó la reacción, se purgó con nitrógeno, y se retiró por filtración el catalizador a través de un tapón de Celite. Se retiró todo el disolvente, luego se disolvió en 10 % de MeOH/DCM (10 ml). Se añadieron 200 mg de secuestrante de metal de tiourea (Si-Tiourea, carga=1,17 mmoles/g; Cat de Silicycle N° R69530B) y se agitó durante 2 horas. Entonces se retiró el secuestrante de sílice por filtración (celite) y la torta se lavó con DCM. Entonces se retiró todo el disolvente y el residuo se secó durante la noche dando éster *terc*-butílico de ácido (5-{4-[4-(5-carbamoil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-oxo-pentil)-carbámico (225,00 mg), que se usó sin purificación adicional. EM: m/z = 608 [M+H]⁺.



Se disolvió éster *terc*-butilíco de ácido (5-{4-[4-(5-carbamoi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-oxo-pentil)-carbámico (0,65 mmoles; 1,00 eq.; 392,00 mg) en DCM (5 ml), luego se trató con DIEA (2,26 mmoles; 3,50 eq.; 291,56 mg; 0,39 ml). Entonces se enfrió la reacción hasta 0 °C en un baño de hielo. Entonces se añadió cloruro de acrilóilo (0,65 mmoles; 1,01 eq.; 58,96 mg; 0,05 ml) (en 1 ml DCM) gota a gota. Después de 30 min, se inactivó la reacción con 1 ml de MeOH y se concentró a sequedad. Entonces se purificó la reacción sobre 25 g de sílice de 25 micrómetros usando un gradiente de 0-20 % de MeOH en DCM dando éster *terc*-butilíco de ácido (5-{4-[4-(1'-acriloi-5-carbamoi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-oxo-pentil)-carbámico (331,00 mg, 77 %). HPLC: 90,9 %, RT= 2,40 min. EM: m/z = 663 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,72-6,60 (m, 3H), 6,48 (dd, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 6,25 - 6,05 (m, 1H), 6,05 - 5,86 (m, 1H), 5,86 - 5,63 (m, 1H), 4,89-4,59 (m, 2H), 4,24-3,96 (m, 2H), 3,82 - 3,50 (m, 8H), 3,35 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 2,68 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,94 - 1,54 (m, 8H), 1,46 (s, 9H).

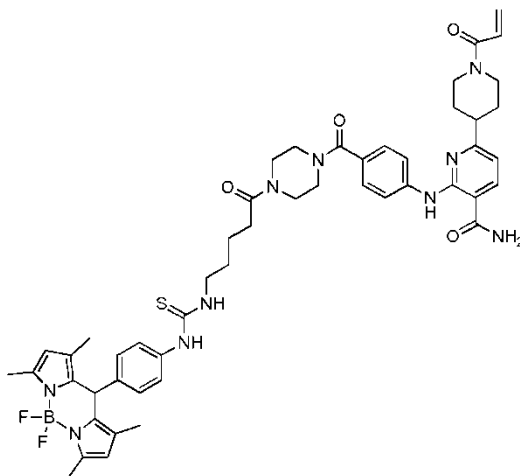
Ejemplo 159



Clorhidrato de amida de ácido 1'-acrilil-6-{4-[4-(5-amino-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (29) (ejemplo de referencia) (Método 17F)

- 5 Se combinó éster *terc*-butílico de ácido (5-{4-[4-(1'-acrilil-5-carbamol-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-6-ilamino)-benzoi]-piperazin-1-il}-5-oxo-pentil)-carbámico (0,50 mmoles; 1,00 eq.; 331,00 mg) con solución 4 M de HCl en dioxano (3 ml) y MeOH (1 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Entonces se retiró todo el disolvente y el residuo resultante se secó durante la noche dando clorhidrato de amida de ácido 1'-acrilil-6-{4-[4-(5-amino-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (306,00 mg) como un sólido amarillo que se usó sin purificación. EM: $m/z = 562 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 16,8, 10,7$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 16,8, 1,9$ Hz, 1H), 5,73 (dt, $J = 96,5, 48,2$ Hz, 1H), 4,8-,4,61 (m, 2H), 4,45 - 4,12 (m, 2H), 3,88-3,45 (m, 8H), 3,26 - 3,07 (m, 2H), 3,04 - 2,72 (m, 3H), 2,61-2,46 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 1H), 1,47 - 1,29 (m, 8H).

Ejemplo 160

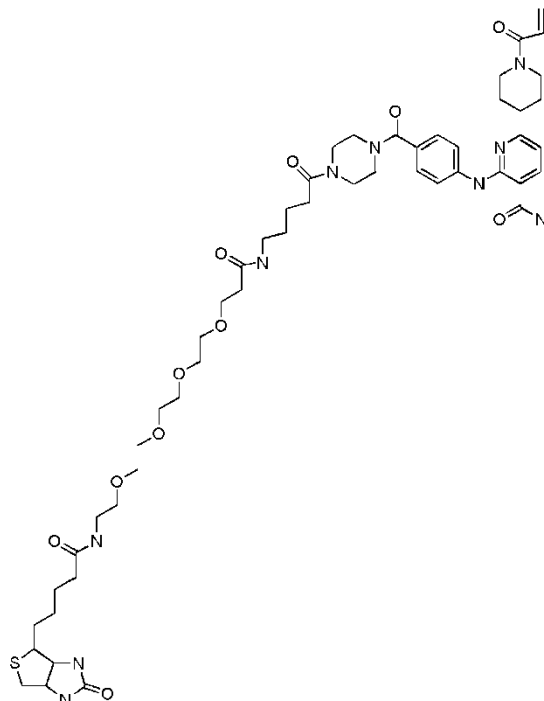


Amida de ácido 1'-acrilil-6-{4-[4-(5-{3-[4-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-3a,4alambda4-diaza-4lambda4-bora-s-indacen-8-il)-fenil]-tioureido}-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (63) (Método 17G)

- 20 Se combinó clorhidrato de amida de ácido 1'-acrilil-6-{4-[4-(5-amino-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (0,14 mmoles; 1,00 eq.; 83,00 mg) con 4,4-difluoro-8-(4-isotiocianato-fenil)-1,3,5,7-tetrametil-3a,4alambda4-diaza-4lambda4-bora-s-indaceno (0,15 mmoles; 1,10 eq.; 58,19 mg) y base de Hünig (0,42 mmoles; 3,00 eq.; 53,77 mg; 0,07 ml) en una mezcla de MeCN (38,29 mmoles; 275,95 eq.; 1572,00 mg; 2,00 ml) y MeOH (12,34 mmoles; 88,95 eq.; 395,50 mg; 0,50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. Entonces se retiró todo el disolvente y el material se purificó sobre sílice (15 micrómetros) usando un gradiente de 0-20 % de MeOH en DCM dando amida de ácido 1'-acrilil-6-{4-[4-(5-{3-[4-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-3a,4alambda4-diaza-4lambda4-bora-s-indacen-8-il)-fenil]-tioureido}-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (56,00 mg, 42 %). HPLC: 99 %, RT= 6,46 min. EM: $m/z = 943 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,91 (s, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 4H), 7,36-7,25 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,73 - 6,58 (m, 2H), 6,31 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,73 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz, 1H) 4,81-4,65 (m, 2H), 4,23-4,08 (m, 2H), 3,83-3,47 (m, 12H), 3,31-3,15 (m,

1H), 3,00-2,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

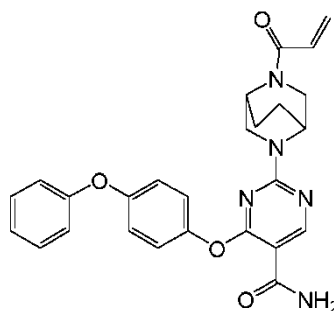
Ejemplo 161



5 6-(1-acriolilpiperidin-4-il)-2-((4-(4-(5,21-dioxo-1-(2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-9,12,15,18-tetraoxa-6,22-diazaheptacosan-27-ol)piperazin-1-carbonil)fenil)amino)nicotinamida (177)

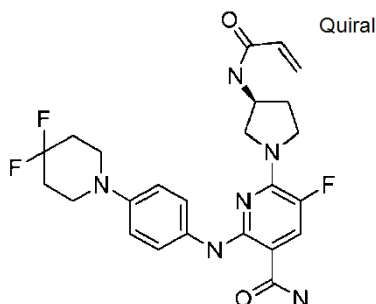
Se combinó el clorhidrato de amida de ácido 1'-acriolil-6-{4-[4-(5-amino-pentanoil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-carboxílico (0,13 mmoles; 1,00 eq.; 80,00 mg), descrito anteriormente, con éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico de ácido 3-{2-[2-(2-{[5-(2-oxo-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il)-pentanoilamino]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-propiónico (0,14 mmoles; 1,01 eq.; 79,52 mg; 0,07 ml) y base de Hünig (0,40 mmoles; 3,00 eq.; 51,82 mg; 0,07 ml) en MeCN. Entonces se calentó la mezcla hasta 60 °C durante 1 h. Entonces, la reacción se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 0-15 % de MeOH/DCM dando 6-(1-acriolilpiperidin-4-il)-2-((4-(4-(5,21-dioxo-1-(2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-9,12,15,18-tetraoxa-6,22-diazaheptacosan-27-ol)piperazin-1-carbonil)fenil)amino)nicotinamida (44,00 mg, 32 %). HPLC: 99 %, RT= 6,46 min. EM: m/z = 1035 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 - 6,71 (m, 2H), 6,24 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 2H), 5,78 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 5,48 (dt, J = 34,5, 22,2 Hz, 2H), 4,50 (dd, J = 12,9, 5,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 2H), 3,80 - 3,51 (m, 15H), 3,39 - 3,34 (m, 4H), 3,22 (dd, J = 23,8, 17,0 Hz, 3H), 3,06 - 2,84 (m, 3H), 2,47 (dt, J = 12,3, 5,7 Hz, 3H), 2,37 - 2,01 (m, 4H), 1,86 - 1,53 (m, 7H), 1,54 - 1,27 (m, 4H).

20 Ejemplo 162

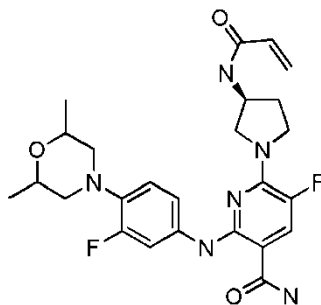


2-(5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (225) (ejemplo de referencia)

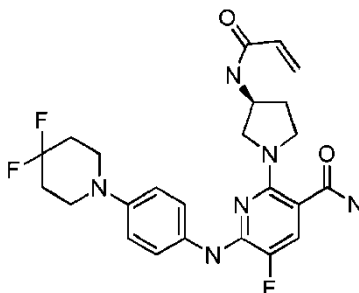
Se preparó 2-(5-acriloil-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilóilo, con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 91,3 %, RT= 4,21 min. EM: m/z = 472 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, J= 13,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,25 (m, 6H), 7,25 - 6,35 (m, 5H), 6,66 (ddd, J = 98,4, 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 19,3, 16,7 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 21,0, 9,9 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,81-4,12 (m, 4H) 3,71=3,68 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 4H).

Ejemplo 163**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-fenilamino]-5-fluoro-nicotinamida (180) (ejemplo de referencia)**

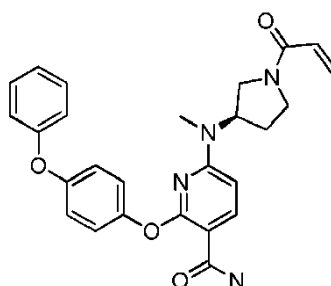
Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-fenilamino]-5-fluoro-nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)anilina, éster *tert*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 96,0 %, RT= 3,04 min. EM: m/z = 489 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,4(s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,0 (m, 6H).

Ejemplo 164**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-fluoro-fenilamino]-5-fluoro-nicotinamida (181) (ejemplo de referencia)**

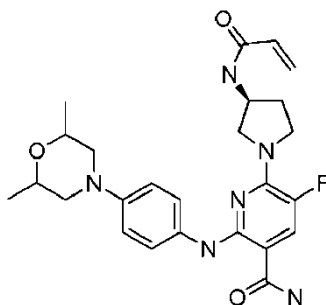
Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-fluoro-fenilamino]-5-fluoro-nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-(2,6-dimetilmorfolino)-3-fluoroanilina, éster *tert*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 96,3 %, RT= 3,65 min. EM: m/z = 501 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,16 (d, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,11 (d, 6H).

Ejemplo 165**Ácido fórmico de 2-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-6-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-fenilamino]-5-fluoro-nicotinamida (186) (ejemplo de referencia)**

- 5 Se preparó ácido fórmico de 2-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-6-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-fenilamino]-5-fluoro-nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)anilina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 92,0 %, RT= 2,66 min. EM: m/z = 489 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,01 (m, 3H), 6,25 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,0 (m, 5H), 1,77 (m, 1H). Se solaparon algunos
- 10 picos con el pico del agua.

Ejemplo 166**6-(((R)-1-Acriloil-pirrolidin-3-il)-metil-amino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (187) (ejemplo de referencia)**

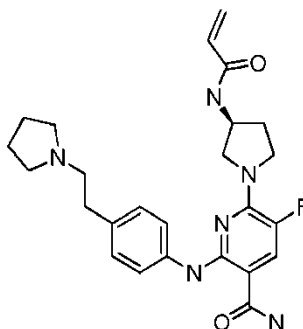
- 15 Se preparó 6-(((R)-1-acriloil-pirrolidin-3-il)-metil-amino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,6 %, RT= 4,24 min. EM: m/z = 459 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,14 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,19 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,79 (d, 3H), 2,0 (m, 2H). Se solaparon algunos picos con el pico del agua.

Ejemplo 167**6-((S)-3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-5-fluoro-nicotinamida (188) (ejemplo de referencia)**

Se preparó 6-((S)-3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenilamino]-5-fluoro-nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-(2,6-dimetilmorfolino)anilina, éster *terc*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-

carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 95,3 %, RT= 2,90 min. EM: m/z = 483 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 6,83 (2H), 6,25 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,14 (m, 6H).

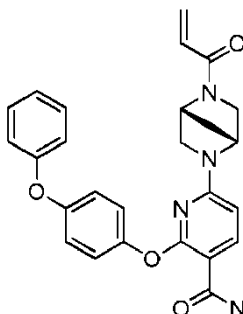
5 Ejemplo 168



6-((S)-3-Acridolamino-pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida (179) (ejemplo de referencia)

Se preparó 6-((S)-3-acridolamino-pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenilamino]-nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida, 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina, éster *tert*-butilico de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 95,4 %, RT= 2,70 min. EM: m/z = 467 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,56 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,70 (m, 4H). Se solaparon algunos picos con el pico de disolvente.

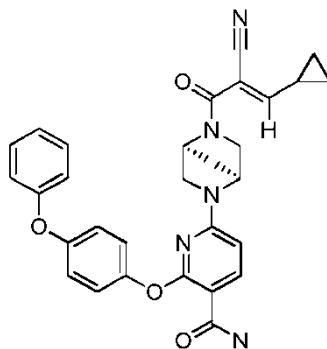
15 Ejemplo 169



6-((1R,4R)-5-Acridolil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (189) (ejemplo de referencia)

Se preparó 6-((1R,4R)-5-acridolil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 100 %, RT= 4,16 min. EM: m/z = 457 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 - 7,95 (m, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 4H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,04 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,81 - 6,18 (m, 2H), 6,12 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 9,9, 7,4 Hz, 1H), 5,00 - 4,71 (m, 1H), 4,53 (d, J = 28,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 32,0 Hz, 2H). Se solapan algunos picos con el pico de disolvente.

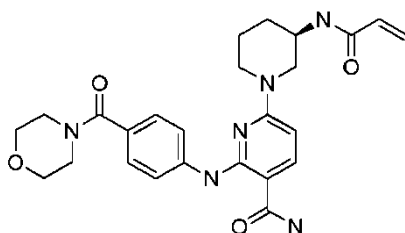
Ejemplo 170



6-((1S,4S)-5-((E)-2-ciano-3-ciclopropilacrililoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (190) (ejemplo de referencia)

- 5 Se preparó 6-((1S,4S)-5-((E)-2-ciano-3-ciclopropilacrililoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-*tert*-butilo y ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropil-acrílico con los métodos 4A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 99,9 %, RT= 4,82 min. EM: m/z = 522 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 8,13 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,91 (m, 2H). Se solaparon algunos picos con el pico del agua.
- 10

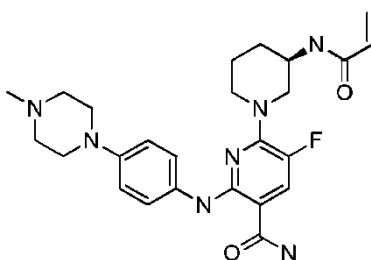
Ejemplo 171



Amida de ácido (R)-3-acriloilamino-6'-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (205) (ejemplo de referencia)

- 15 Se preparó amida de ácido (R)-3-acriloilamino-6'-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, (4-aminofenil)(morfolino)metanona, piperidin-3-ilcarbamato de (R)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 97,5 %, RT= 2,94 min. EM: m/z = 479 [M+H]⁺. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 11,76 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,24 (m, 2H), 6,17 (d, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (d, 8H), 3,12 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,56 (d, 2H), 1,50 (m, 2H).
- 20

Ejemplo 173



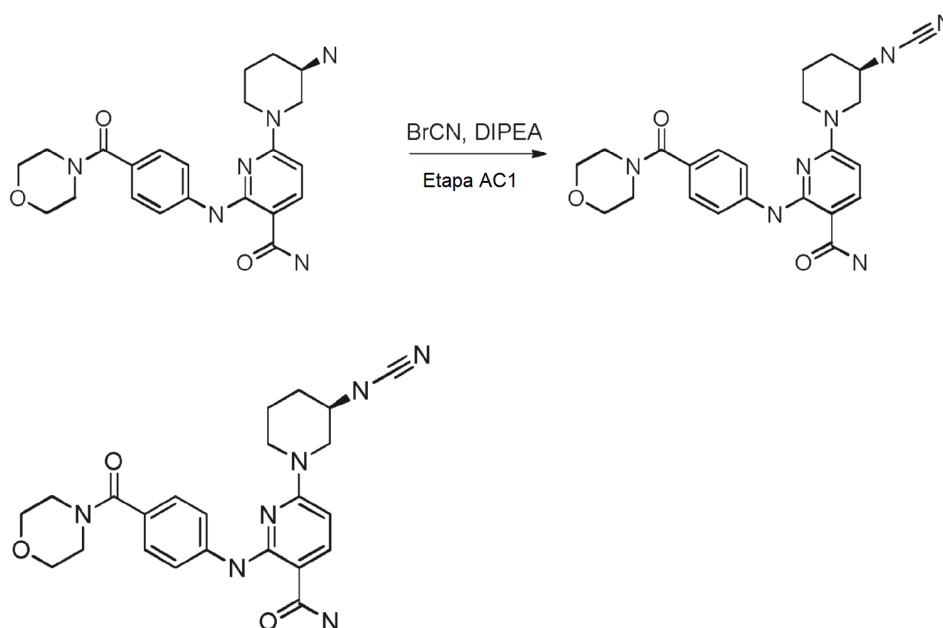
Amida de ácido (R)-3-acriloilamino-3'-fluoro-6'-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (226) (ejemplo de referencia)

- 25 Se preparó amida de ácido (R)-3-acriloilamino-3'-fluoro-6'-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico a partir de 2,6-dicloro-5-fluoro-nicotinamida, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, piperidin-3-

ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 2A, 2B, 2C y 2D. HPLC: 98,7 %, RT= 2,72 min. EM: $m/z = 482 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,12 (t, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,0 (m, 1H). Se solaparon algunos picos con el pico del agua.

5 Ejemplo 174

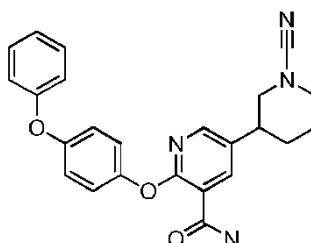
Esquema 18



Amida de ácido (*R*)-3-cianoamino-6'-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (227) (ejemplo de referencia)

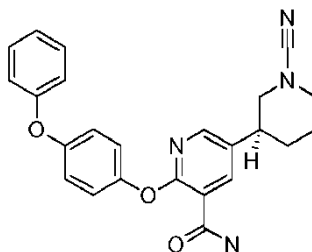
En un RBF que contenía clorhidrato de amida de ácido (*R*)-3-amino-6'-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico (100,00 mg; 0,22 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (5,00 ml; 78,00 mmoles; 359,56 eq.) se añadió DIPEA (0,22 ml; 1,30 mmoles; 6,00 eq.) y bromuro de cianógeno (63,70 μ l; 0,87 mmoles; 4,00 eq.). Se agitó la reacción a ta durante 16 h antes se concentrarse y purificarse en condiciones ácidas. Se secaron las fracciones deseadas proporcionando el compuesto como un sólido blanco (9,8 mg, 10 %). HPLC: 97,2 %, RT= 3,00 min. EM: $m/z = 450 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 11,80 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,50 (m, 8H), 3,03 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,5 (m, sH), 1,27 (m, 1H).

Ejemplo 175

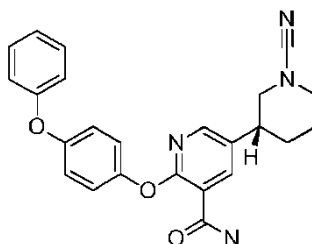


Amida de ácido 1'-ciano-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico (236)

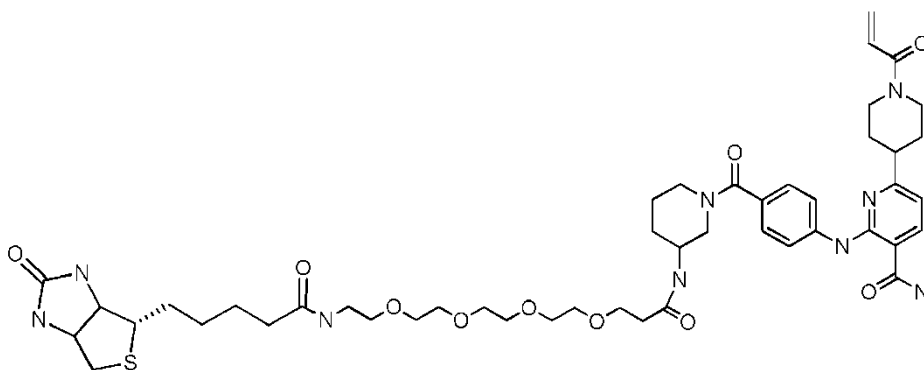
Se preparó la amida de ácido 1'-ciano-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico MSC2530528 a partir de 2,5-dicloronicotinamida, 4-fenoxifenol, ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)borónico y bromuro de cianógeno con los métodos 7A, 7B, 7C, 7D, AC1. HPLC: 97,4 %, RT= 4,51 min. EM: $m/z = 415 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 8,14 (d, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,02 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,70 (m, 3H).

Ejemplo 176**(S)-5-(1-cianopiperidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (240) (ejemplo de referencia)**

5 Se obtuvo (S)-5-(1-cianopiperidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida por la separación quiral de la amida de ácido 1'-ciano-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico racémica en sus dos enantiómeros. Método de separación quiral: sistema isocrático al 60 % a 10 ml/min y 240 nm de longitud de onda usando THAR (Technologies) SFC con la columna ODH y fase móvil de MeOH. HPLC: 100 %, RT= 4,51 min. EM: m/z = 415 [M+H]⁺. HPLC quiral:>98 %, RT=7,0 min

Ejemplo 177**(R)-5-(1-cianopiperidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida (241) (ejemplo de referencia)**

10 Se obtuvo (R)-5-(1-cianopiperidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinamida por la separación quiral de amida de ácido 1'-ciano-6-(4-fenoxi-fenoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico en sus dos enantiómeros. Método de separación quiral: sistema isocrático al 60 % a 10 ml/min y 240 nm de longitud de onda usando THAR (Technologies) SFC con la columna ODH y fase móvil de MeOH. HPLC: 100 %, RT= 4,51 min. EM: m/z = 415 [M+H]⁺. HPLC quiral:>98 %, RT=8,6 min

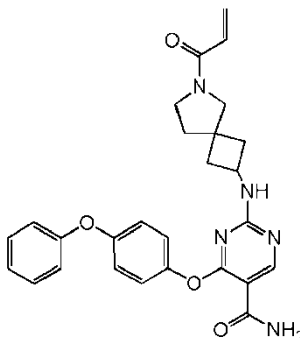
Ejemplo 178**6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-((4-(3-(17-oxo-21-((4S)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10,13-tetraoxa-16-azahenicosanamido)piperidin-1-carbonil)fenil)amino)nicotinamida (191)**

20 Se preparó 6-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-((4-(3-(17-oxo-21-((4S)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10,13-tetraoxa-16-azahenicosanamido)piperidin-1-carbonil)fenil)amino)nicotinamida a partir de 2,6-dicloro-nicotinamida, (1-(4-aminobenzil)piperidin-3-il)carbamato de *terc-butilo*, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc-butilo*, ácido 2,2-dimetil-4-oxo-3,8,11,14,17-pentaoxa-5-azaicosan-20-oico, ácido 5-((4S)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoico y ácido acrílico con la etapa 2A, 16A,

16B, 17C, 17D, 17E, 17F, 17G, 17F y 17G. HPLC: 98,8 %, RT= 2,84 min. EM: $m/z = 951 [M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- D_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (m, 5H), 7,82 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,26 (d, 2H), 6,10 (d, 2H), 5,68 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 14H), 3,17 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,50 (m, 8H), 1,25 (m, 2H). Se solaparon algunos

5

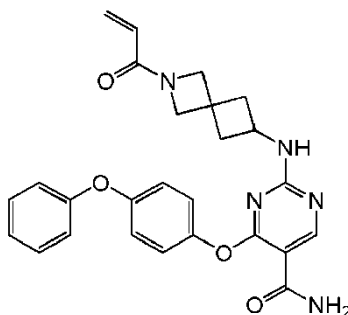
Ejemplo 179



2-((6-acriloil-6-azaespiro[3.4]octan-2-yl)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (182) (ejemplo de referencia)

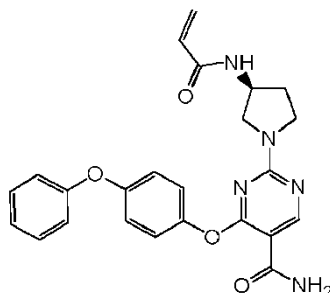
10 Se preparó 2-((6-acriloil-6-azaespiro[3.4]octan-2-yl)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (31,0 mg; 28,2 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, N-Boc-6-azaespiro[3.4]octan-2-amina y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 99,6 % de pureza. EM/CL $m/z = 486,0 [M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (s, 1H), 7,82 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 7,55 - 6,79 (m, 10H), 6,61-6,49 (m, 1H), 5,81 - 5,53 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,00 - 3,70 (m, 4H), 2,14 - 1,60 (m, 6H).

15 Ejemplo 180

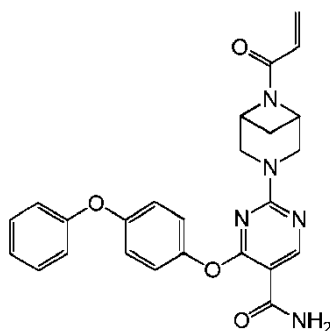


2-((2-acriloil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-yl)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (183) (ejemplo de referencia)

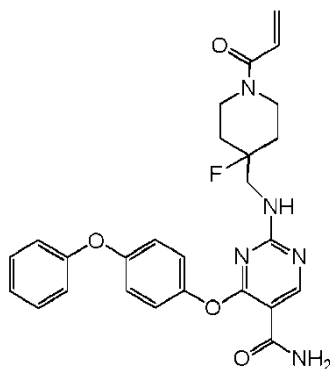
20 Se preparó 2-((2-acriloil-2-azaespiro[3.3]heptan-6-yl)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (13,0 mg; 12,8 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, N-Boc-2-azaespiro[3.3]heptan-6-amina y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 93,1 % de pureza. EM/CL $m/z = 472,0 [M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,88 (s, 1H), 7,46 - 6,87 (m, 10H), 6,43 - 6,08 (m, 1H), 5,71 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,44 - 4,01 (m, 4H), 2,46 - 1,76 (m, 4H).

Ejemplo 181**(S)-2-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (192) (ejemplo de referencia)**

5 Se preparó (S)-2-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (9,0 mg; 9,6 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 93,1 % de pureza. EM/CL m/z = 446,0 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,08 (s, 1H), 7,32 - 6,90 (m, 10H), 6,08 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 5,88 - 5,48 (m, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,05 - 3,10 (m, 4H), 2,32-2,17 (m, 2H)

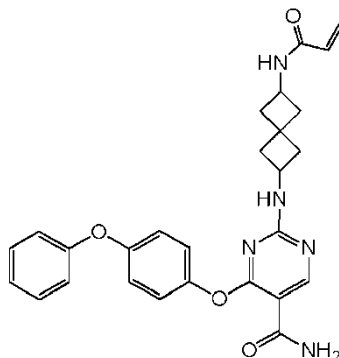
Ejemplo 182**2-(6-acriloil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (193) (ejemplo de referencia)**

15 Se preparó 2-(6-acriloil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (11,0 mg; 11,8 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 99,6 % de pureza. EM/CL m/z = 458,0 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,09 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 - 6,83 (m, 7H), 6,53 - 6,05 (s, 2H), 5,66 (d, J = 24,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 43,5 Hz, 2H), 4,18 - 3,79 (m, 2H), 3,67 - 3,24 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H).

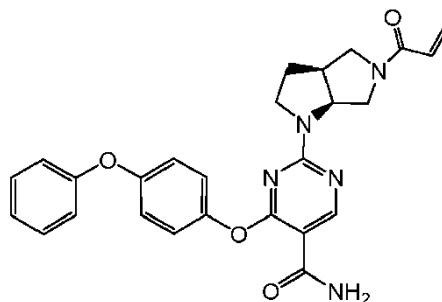
Ejemplo 183

2-(((1-acriloil-4-fluoropiperidin-4-il)metil)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (194) (ejemplo de referencia)

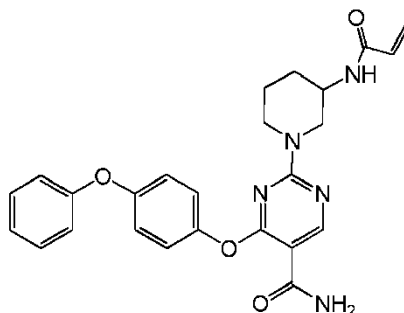
Se preparó 2-(((1-acriloil-4-fluoropiperidin-4-il)metil)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (9,0 mg; 9,6 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 91,6 % de pureza. EM/CL m/z = 492,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,04 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,27 - 6,81 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 6,29 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,12 - 5,60 (m, 2H), 4,39-4,19 (m, 2H), 3,75 (d, J = 75,4 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 184**2-(((6-acrilamidoespiro[3.3]heptan-2-il)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (195) (ejemplo de referencia)**

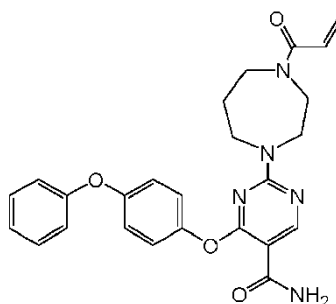
Se preparó 2-(((6-acrilamidoespiro[3.3]heptan-2-il)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (24,0 mg; 18,6 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, (6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 90,6 % de pureza. EM/CL m/z = 486,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,29 - 8,84 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,27 - 6,80 (m, 7H), 6,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 17,2, 10,4 Hz, 2H), 5,82 - 5,38 (m, 1H), 4,68 - 4,20 (m, 1H), 2,68 - 2,25 (m, 4H), 2,1-2,09 (m, 4H).

Ejemplo 185**2-(((3aS,6aS)-5-acriloilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (203) (ejemplo de referencia)**

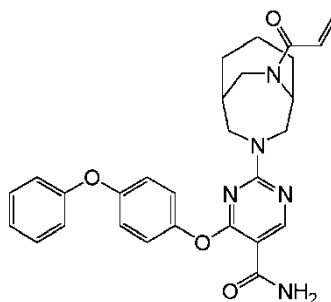
Se preparó 2-(((3aS,6aS)-5-acriloilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (10,0 mg; 12,1 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aS,6aS)-*tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 98,7 % de pureza. EM/CL m/z = 472,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,08 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,73-6,96 (m, 10H), 6,39 (td, J = 20,4, 18,8, 12,3 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 2H), 5,69-5,61 (m, 2H), 4,71-4,63 (m, 2H), 4,44-4,20 (m, 2H), 1,88 (tt, J = 17,4, 8,3 Hz, 2H).

Ejemplo 186**2-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (204) (ejemplo de referencia)**

5 Se preparó 2-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (10,0 mg; 12,1 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 98,7 % de pureza. EM/CL m/z = 460,0 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,06 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,44, 7,32-7,29 (m, 2H), 6,88-6,77 (m, 7H), 6,24 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,70-3,64 (m, 4H), 1,81-1,77 (m, 4H).

Ejemplo 187**2-(4-acrilolil-1,4-diazepan-1-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (206) (ejemplo de referencia)**

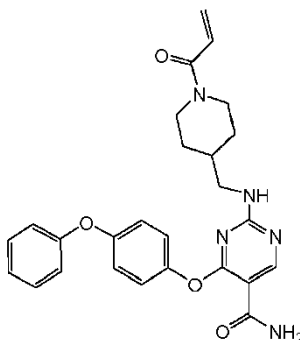
10
15 Se preparó 2-(4-acrilolil-1,4-diazepan-1-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (15,0 mg; 16,2 %) a partir de 4,6-dicloro-nicotinamida, 4-fenoxifenol, 1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido acrílico con los métodos 1A, 12A, 2C, 7D y 2D. HPLC-UV: 97,8 % de pureza. EM/CL m/z = 460,0 $[M + H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,05 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29 - 6,94 (m, 10H), 6,66 - 6,11 (m, 1H), 5,69 (td, J = 18,5, 17,8, 10,2 Hz, 2H), 4,11 - 3,68 (m, 4H), 3,68 - 3,26 (m, 4H), 1,89 - 1,31 (m, 2H).

Ejemplo 188**2-((1S,5R)-9-acrilolil-3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (208) (ejemplo de referencia)**

20 Se preparó 2-((1S,5R)-9-acrilolil-3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-3-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (15,0 mg; 16,2 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, (1S,5R)-3,9-diazabicyclo[3.3.2]decano-9-carboxilato de *tert*-butilo y cloruro de acrilolilo con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 91,3 %, RT= 4,21 min. EM: m/z =

500 [M+H]⁺ 3,71 min. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,50-7,26 (m, 4H), 7,18 - 6,80 (m, 5H), 6,71 - 6,22 (m, 3H), 5,83 - 5,50 (m, 2H), 4,61 (d, *J* = 39,9 Hz, 2H), 4,27 - 3,55 (m, 3H), 3,21 - 2,83 (m, 3H), 2,51 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,66 - 1,12 (m, 4H).

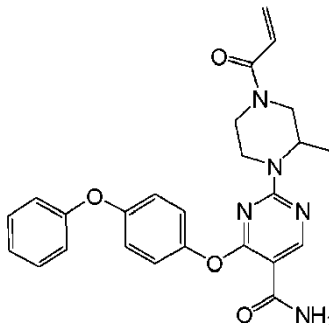
Ejemplo 189



2-(((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (209) (ejemplo de referencia)

Se preparó 2-(((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)amino)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (5,0 mg; 5,2 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, 1-(4-(aminometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y cloruro de acrilóilo con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 91,3 %, RT= 4,21 min. EM: *m/z* = 474 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,21 - 8,95 (m, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,18 - 6,92 (m, 7H), 6,63 - 6,20 (m, 1H), 5,95 - 5,58 (m, 2H), 4,12 - 3,76 (m, 2H), 3,65 - 3,30 (m, 2H), 2,10 - 1,58 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 5H).

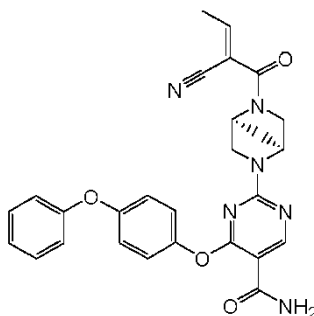
Ejemplo 190



2-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (218) (ejemplo de referencia)

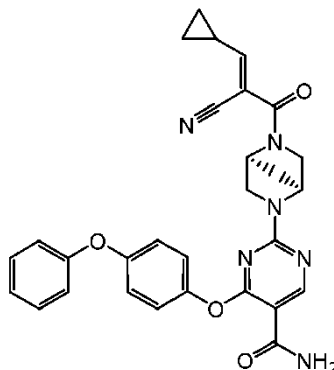
Se preparó 2-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (8,0 mg; 8,6 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, 1-(4-(aminometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y cloruro de acrilóilo con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 91,3 %, EM: *m/z* = 460 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 - 8,95 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 6,92 - 6,43 (m, 7H), 6,06 - 5,47 (m, 1H), 4,85 (d, *J* = 30,3 Hz, 1H), 4,23 (tt, *J* = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 95,8, 18,6 Hz, 2H), 3,58 - 3,35 (m, 2H), 2,33 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,63 (m, 3H).

Ejemplo 191

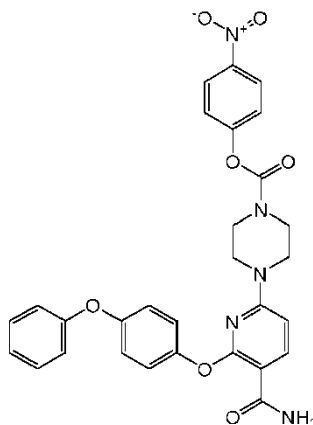


2-((1S,4S)-5-((E)-2-cianobut-2-enil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (211) (ejemplo de referencia)

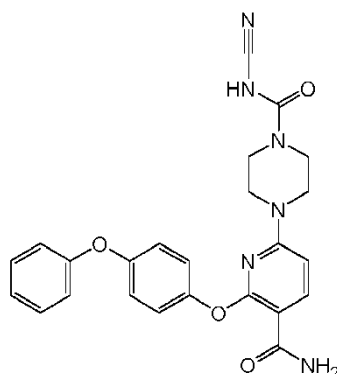
Se preparó 2-((1S,4S)-5-((E)-2-cianobut-2-enil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (6,0 mg; 3,7 %) a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo y ácido (E)-2-cianobut-2-enoico con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 91,3 %, EM: m/z = 497 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,22 (m, 8H), 7,20 - 6,86 (m, 6H), 5,18 - 4,66 (m, 2H), 3,95 - 3,41 (m, 3H), 3,24-2,91 (m, 2H), 2,28 - 1,77 (m, 4H), 1,42 - 1,08 (m, 3H).

Ejemplo 192**2-((1S,4S)-5-((E)-2-ciano-3-ciclopropilacrilil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (210) (ejemplo de referencia)**

Se preparó 2-((1S,4S)-5-((E)-2-ciano-3-ciclopropilacrilil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida a partir de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo y ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrilico con los métodos 15A, 15B, 15C y 15D. HPLC: 93,3 %, EM: m/z = 523 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 7,65 - 7,26 (m, 7H), 7,20 - 6,98 (m, 5H), 6,96 - 6,68 (m, 2H), 5,01 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,94 - 4,63 (m, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 0H), 4,00 - 3,47 (m, 2H), 3,11 (d, J = 10,8 Hz, 0H), 1,92 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 1,37 - 1,11 (m, 2H), 0,97 (d, J = 16,7 Hz, 2H).

Ejemplo 193**4-(5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo**

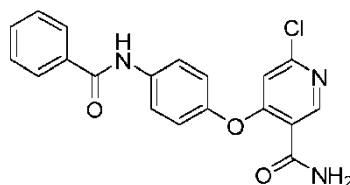
Se combinó clorhidrato de 2-(4-fenoxi-fenoxi)-6-piperazin-1-il-nicotinamida (0,25 mmoles; 1,00 eq.; 105,00 mg) (sintetizada por los métodos 15A, 15B, 15C) con 4-nitro-fenilcloroformiato (0,27 mmoles; 1,10 eq.; 54,54 mg) y DIEA (0,74 mmoles; 3,00 eq.; 95,37 mg; 0,13 ml) en DCM (62,40 mmoles; 253,71 eq.; 5300,00 mg; 4,00 ml). Se agitó la reacción a TA durante 1 hora. Se añadieron 10 ml de DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato. Se recogieron los extractos orgánicos, se secaron durante mgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad dando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (96,00 mg, 63 %). EM: m/z = 556 [M+H].



4-(5-carbamoyl-6-(4-phenoxifenoxi)piridin-2-il)-N-cianopiperazin-1-carboxamida (237) (ejemplo de referencia)

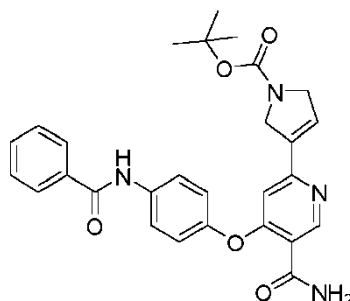
Se disolvió cianamida (0,86 mmoles; 5,00 eq.; 36,32 mg) en THF (61,71 mmoles; 357,13 eq.; 4450,00 mg; 5,00 ml) y entonces se trató con hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (0,43 mmoles; 2,50 eq.; 17,28 mg). La mezcla se agitó a TA durante 21 minutos. Entonces se añadió gota a gota éster 4-nitro-fenílico del ácido 4-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (0,17 mmoles; 1,00 eq.; 96,00 mg) en 2,5 ml de THF seco. Entonces se calentó la reacción hasta reflujo durante 1 hora. Entonces se inactivó la reacción con 1,5 ml de agua, luego se purificó directamente sobre fase inversa usando un gradiente de 10-90 % de CH₃CN/H₂O (1 % de hidróxido de amonio) dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (22,00 mg; 27,8 %). HPLC: 97,1 %, EM: m/z = 459 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32 - 7,06 (m, 5H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,29 (h, J = 4,3 Hz, 4H).

Ejemplo 194



4-(4-Benzamidofenoxi)-6-cloronicotinamida

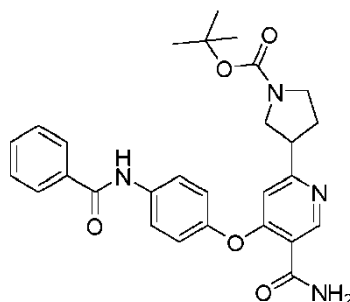
A una solución con agitación de 4,6-dicloro-nicotinamida (500,00 mg; 2,59 mmoles; 1,00 eq.) en DMF (5,00 ml; 10,00 V) se añadió *N*-(4-hidroxi-fenil)-benzamida (669,79 mg; 3,11 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (2611,36 mg; 7,77 mmoles; 3,00 eq.) a TA. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 5 h. El fin de la reacción se confirmó por CCF. Después de finalizar, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua (20 ml). Se filtró el sólido y se secó a vacío. El sólido se trituroó adicionalmente con acetonitrilo (25 ml), se filtró y se secó a vacío proporcionando la 4-(4-benzoilamino-fenoxi)-6-cloro-nicotinamida (900,00 mg; 94,4 %; sólido blanquecino). HPLC: 95,20 % de pureza. EM: m/z = 368,0 [M+H]⁺.



3-(4-(4-benzamidofenoxi)-5-carbamoylpiridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

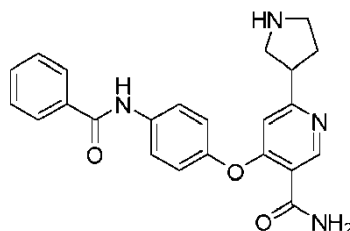
A una solución con agitación de 4-(4-benzoilamino-fenoxi)-6-cloro-nicotinamida (900,00 mg; 2,33 mmoles; 1,00 eq.) en mezcla de 1,4-dioxano (8,10 ml; 9,00 V) y agua (0,90 ml; 1,00 V) se añadió éster *terc*-butílico de ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (1389,21 mg; 4,66 mmoles; 2,00 eq.) y carbonato de cesio (3,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con

nitrógeno durante 20 min y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (81,99 mg; 0,12 mmoles; 0,05 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 14h. El fin de la reacción se confirmó por CCF. Después de finalizar, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). Se lavó el filtrado combinado con agua (100 ml) y solución saturada de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente orgánico se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120 de malla) y 70-80 % de acetato de etilo en hexano como eluyente proporcionando el éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-benzoilamino-fenoxi)-5-carbamoil-piridin-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (1000 mg; 69,7 %; sólido blanquecino). HPLC: 81,30 % de pureza. EM: $m/z = 501,0$ [M+H]⁺.



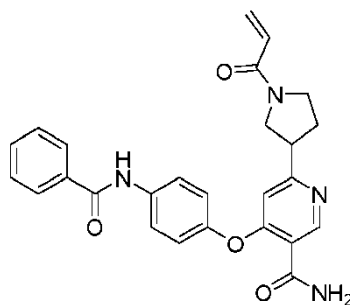
3-(4-(4-benzamidofenoxi)-5-carbamoilpiridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A solución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-benzoilamino-fenoxi)-5-carbamoil-piridin-2-il]-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (1000,00 mg; 1,62 mmoles; 1,00 eq.) en una mezcla de metanol (5,00 ml; 5,00 V) y THF (5,00 ml; 5,00 V) se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p) (172,85 mg; 0,16 mmoles; 0,10 eq.) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA bajo 1 kg de presión de H₂ durante 4h. La reacción se monitorizó por CCF. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. Se lavó Celite con metanol y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-benzoilamino-fenoxi)-5-carbamoil-piridin-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (700,00 mg; 1,32 mmoles; 81,5 %; sólido blanquecino; producto en bruto). HPLC: 95,02 % de pureza. EM: $m/z = 503,30$ [M+H]⁺.



4-(4-Benzamidofenoxi)-6-(pirrolidin-3-il)nicotinamida

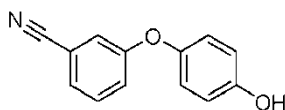
A una solución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido 3-[4-(4-benzoilamino-fenoxi)-5-carbamoil-piridin-2-il]-pirrolidin-1-carboxílico (700,00 mg; 1,32 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (3,50 ml; 5,00 V) se añadió HCl en dioxano (3,50 ml; 5,00 V) lentamente a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 12 h a TA. El fin de la reacción se confirmó por CCF. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para conseguir el residuo. El residuo se disolvió en agua y se basificó con solución al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para conseguir el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna proporcionando la 4-(4-benzoilaminofenoxi)-6-pirrolidin-3-il-nicotinamida (300,00 mg; 54,8 %; sólido blanquecino). EM: $m/z = 403,30$ [M+H]⁺. HPLC: 97,29 % de pureza. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,39 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,70 (s a, 2H), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H).



6-(1-Acridolpirrolidin-3-il)-4-(4-benzamidofenoxi)nicotinamida (184) (ejemplo de referencia)

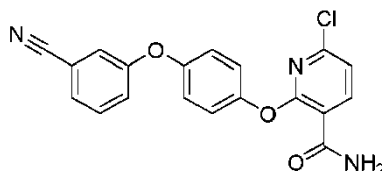
A una solución con agitación de 4-(4-benzoilamino-fenoxi)-6-pirrolidin-3-il-nicotinamida (150,00 mg; 0,36 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (1,50 ml; 10,00 V) se añadió etil-diisopropil-amina (0,19 ml; 1,09 mmoles; 3,00 eq.). A esta mezcla de reacción se añadió cloruro de acrilóilo (0,03 ml; 0,33 mmoles; 0,90 eq.) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a TA. El fin de la reacción se confirmó por CCF. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo y se extrajo con DCM (1x30 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para conseguir el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna (60-120 de malla) usando metanol (2-3 %) en DCM como eluyente proporcionando la 6-(1-acridolpirrolidin-3-il)-4-(4-benzoilamino-fenoxi)-nicotinamida (50,00 mg; 29,9 %; sólido blanquecino). EM: m/z = 457,20 [M+H]⁺. HPLC: 99,77 % de pureza. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 10,38 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,93-3,42 (m, 5H), 2,21-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 195



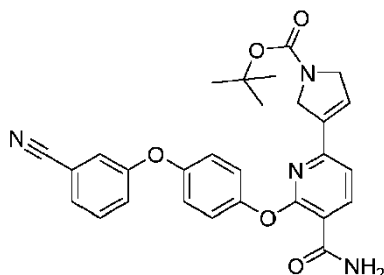
3-(4-Hidroxifenoxi)benzonitrilo

A una solución con agitación de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-benzonitrilo (1000,00 mg; 2,93 mmoles; 1,00 eq.) en THF (10,00 ml; 10,00 V) a 0 °C se añadió primero hidróxido sódico (117,06 mg; 2,93 mmoles; 1,00 eq.), y luego peróxido de hidrógeno (solución al 30 %, 0,90 ml; 8,78 mmoles; 3,00 eq.). La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 3 h. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. La reacción se extinguió lentamente mediante la adición de agua helada y luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, luego salmuera, y luego se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida proporcionando el 3-(4-hidroxi-fenoxi)-benzonitrilo (600,00 mg; 96,1 %; sólido blanquecino). RMN ¹H (400 MHz, CDC13): δ 7,41-7,37 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,96-6,86 (m, 2H), 5,23 (s, 1H).



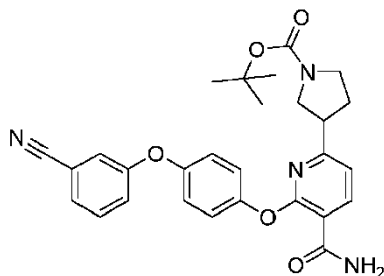
6-Cloro-2-(4-(3-cianofenoxi)fenoxi)nicotinamida

A una solución con agitación de 2,6-dicloro-nicotinamida (500,00 mg; 2,62 mmoles; 1,00 eq.) en DMF (5,00 ml; 10,00 V) se añadió 3-(4-hidroxi-fenoxi)-benzonitrilo (670,16 mg; 3,14 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (1722,97 mg; 5,24 mmoles; 2,00 eq.) a TA. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 5 h. El fin de la reacción se confirmó por CCF. Después de finalizar la reacción, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua (20 ml). Se recogió el sólido por filtración y se secó a vacío. El sólido se trituró adicionalmente con acetonitrilo (25 ml) y se filtró y se secó a vacío proporcionando la 6-cloro-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (800,00 mg; 83,6 %; sólido blanquecino). HPLC: 98,06 % de pureza. EM: m/z = 364,0 [M+H]⁺.



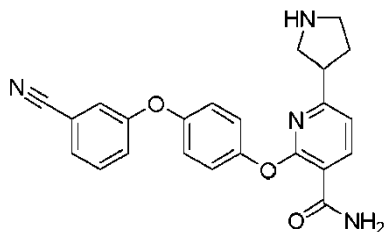
3-(5-carbamoyl-6-(4-(3-cyanofenoxi)fenoxi)piridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 A una solución con agitación de 6-cloro-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (800,00 mg; 2,14 mmoles; 1,00 eq.) en una mezcla de 1,4-dioxano (7,20 ml; 9,00 V) y agua (0,80 ml; 1,00 V) se añadió éster *terc*-butílico de ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (1278,96 mg; 4,29 mmoles; 2,00 eq.) y luego carbonato de cesio (2117,57 mg; 6,43 mmoles; 3,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (153,61 mg; 0,21 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 14 h. Se confirmó el fin de la reacción por CCF. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). Se lavó el filtrado combinado con agua (100 ml) y luego salmuera saturada (150 ml), y luego se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente orgánico se concentró a presión reducida proporcionando el éster *terc*-butílico de ácido 3-{5-carbamoyl-6-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-piridin-2-il}-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (800,00 mg; 60,8 %; sólido blanquecino). HPLC: 81,20 % de pureza. EM: *m/z* = 399,20 [M+H]⁺.



15 **3-(5-carbamoyl-6-(4-(3-cyanofenoxi)fenoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

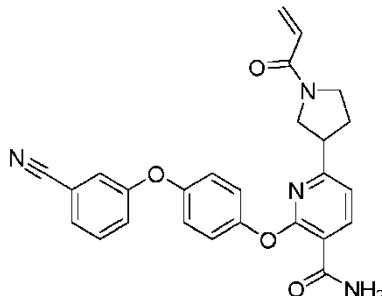
- 20 A una solución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido 3-{5-carbamoyl-6-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-piridin-2-il}-2,5-dihidropirrol-1-carboxílico (800,00 mg; 1,30 mmoles; 1,00 eq.) en una mezcla de metanol (8,00 ml; 10,00 V) y THF (8,00 ml; 10,00 V) se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p) (138,67 mg; 0,13 mmoles; 0,10 eq.) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a TA bajo 1 kg de presión de H₂ durante 4 h. La reacción se monitorizó por CCF. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a vacío para obtener éster *terc*-butílico de ácido 3-{5-carbamoyl-6-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-piridin-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (600,00 mg; 78,2 %; sólido blanquecino). HPLC: 85,01 pureza. EM: *m/z* = 401,20 [M+H]⁺.



2-(4-(3-Cianofenoxi)fenoxi)-6-(pirrolidin-3-il)nicotinamida

- 25 A una solución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido 3-{5-carbamoyl-6-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-piridin-2-il}-pirrolidin-1-carboxílico (600,00 mg; 1,02 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (6,00 ml; 10,00 V) se añadió HCl en dioxano (6,00 ml; 10,00 V) lentamente gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 12 h a TA. El fin de la reacción se confirmó por CCF. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida proporcionando el residuo. El residuo se disolvió en agua y se basificó con solución al 10 % de NaHCO₃ (hasta pH 9), se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida proporcionando el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía ultrarrápida proporcionando la 2-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-6-pirrolidin-3-il-
- 30

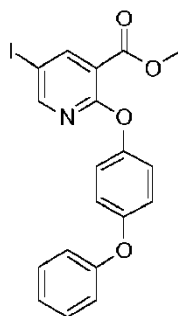
nicotinamida como un sólido verde claro (300 mg; 71,7 %). EM: $m/z = 401,20 [M+H]^+$. HPLC: 97,49 % de pureza. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,10-8,08 (m, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H).



6-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-2-(4-(3-cianofenoxi)fenoxi)nicotinamida (185) (ejemplo de referencia)

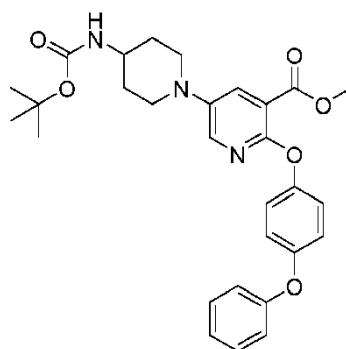
A una solución con agitación de 2-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-6-pirrolidin-3-il-nicotinamida (200,00 mg; 0,49 mmoles; 1,00 eq.) en DCM se añadió etil-diisopropil-amina (0,26 ml; 1,46 mmoles; 3,00 eq.). A esta mezcla de reacción se añadió cloruro de acridoilo (0,04 ml; 0,44 mmoles; 0,90 eq.) en gotas a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a TA. Se confirmó el fin de la reacción por CCF. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua con hielo y se extrajo con DCM (1x30 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, seguido por salmuera, y luego se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente a presión reducida para conseguir el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (60-120 de malla sílice) usando metanol (3-4 %) en DCM como eluyente proporcionando la 6-(1-acridoil-pirrolidin-3-il)-2-[4-(3-ciano-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (60,00 mg; 27,0 %; sólido blanquecino). EM: $m/z = 455,30 [M+H]^+$. HPLC: 99,44 % de pureza. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,14 (dd, $J = 4,08, 7,64$ Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,46-6,40 (m, 1H), 6,07-6,05 (m, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 3,84-3,63 (m, 1H), 3,56-3,37 (m, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 196



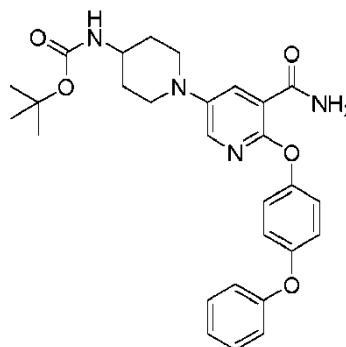
Éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico

A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-cloro-5-yodo-nicotínico (4,00 g; 12,77 mmoles; 1,00 eq.) en DMF (40,00 ml; 10,00 V) se añadieron carbonato de potasio (3,60 g; 25,55 mmoles; 2,00 eq.) y 4-fenoxi-fenol (2,64 g; 14,05 mmoles; 1,10 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 2 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF y EM/CL), la reacción se extinguió primero mediante la adición de agua (200 ml), y luego se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (2 x 100 ml), y luego se secaron sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente a presión reducida proporcionando el éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (4,00 g, 60,2 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 86 % de pureza. EM $m/z = 448 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 7,05-7,02 (m, 4H), 3,9 (s, 3H).



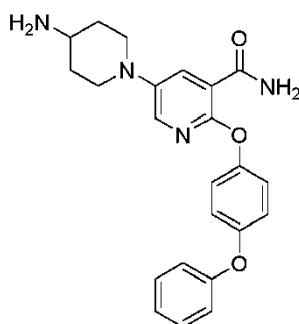
Éster metílico de ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico

- 5 A una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (1,00 g; 1,92 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (20,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *tert*-butílico de ácido piperidin-4-il-carbámico (0,50 g; 2,31 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min, y luego se trató con diciclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,05 g; 0,10 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado a 100 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción (como se monitoriza por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, que luego se lavó con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), y luego se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (60-120 de malla) y (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (800,00 mg, 66,7 %) como un semisólido marrón. HPLC 83,3 % de pureza. EM m/z = 520 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,77-7,36 (m, 2H), 7,13-7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 6H), 6,87-6,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,60-3,58 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,3 (s, 1H), 2,78-2,73 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,80-1,77 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).



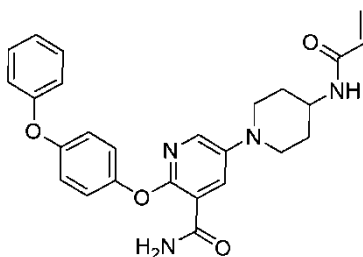
20 **Éster *tert*-butílico de ácido [5'-carbamoyl-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il]-carbámico**

- 25 Se calentó una solución de éster metílico de ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (800 mg; 1,28 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (8,00 ml; 10,00 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido [5'-carbamoyl-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il]-carbámico (600,00 mg, 87,2 %) como un sólido amarillo. HPLC 94,1 % de pureza. EM m/z = 505 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73-7,36 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 3H), 7,04-7,00 (m, 4H), 6,99-6,85 (m, 1H), 3,59-3,56 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,76-2,71 (m, 2H), 1,80-1,77 (d, 2H), 1,55-1,50 (d, 2H), 1,45 (s, 9H).



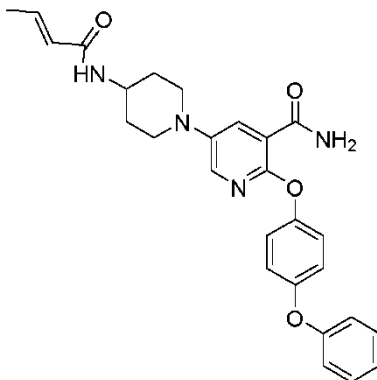
Amida de ácido 4-amino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico

A una solución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido [5'-carbamoil-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il]-carbámico (400 mg; 0,75 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró la mezcla a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), y se extrajo con DCM/15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la amida de ácido 4-amino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (380,00 mg, 95,6 %) como un aceite marrón claro. HPLC: 75,9 % de pureza. EM m/z = 405 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,9 (s, 1H), 7,92-7,76 (m, 3H), 7,76-7,13 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 4H), 7,02-6,99 (m, 5H), 4,46-4,44 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,5 (s, 2H), 1,98-1,70 (m, 2H).

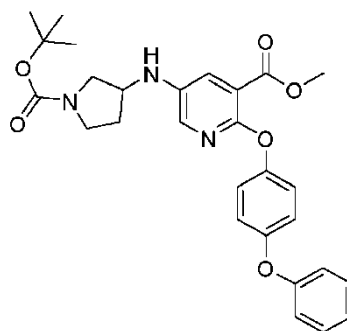


Amida de ácido 4-acrililamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (197) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de amida de ácido 4-amino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (170,00 mg; 0,32 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (5,10 ml; 30,00 V) a -10 °C bajo nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml; 0,96 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C bajo nitrógeno durante 15 min. Entonces se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,03 ml; 0,35 mmoles; 1,10 eq.), y la mezcla se agitó a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando 0-2 % de DCM:MeOH como eluyente proporcionando la amida de ácido 4-acrililamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (50,00 mg, 33,5 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 98 % de pureza. EM m/z = 459 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08-8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 3H), 7,05-6,99 (m, 4H), 6,24-6,17 (m, 1H), 6,05-6,05 (m, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,77-3,59 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H).

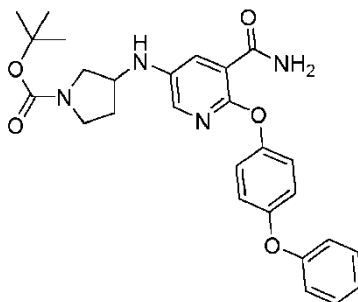
Ejemplo 197**Amida de ácido 4-((E)-but-2-enoilamino)-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (200) (ejemplo de referencia)**

- 5 A una solución con agitación de amida de ácido 4-amino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-carboxílico (200,00 mg; 0,38 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (6,00 ml; 30,00 V) a -10 °C bajo nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml; 1,13 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de (E)-but-2-enoílo (0,04 g; 0,38 mmoles; 1,00 eq.), gota a gota. Entonces se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción por CCF, se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la amida de ácido 4-((E)-but-2-enoilamino)-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-carboxílico (70,00 mg, 37,7 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 95,6 % de pureza. EM m/z = 473 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92-7,86 (d, J = 23,6 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,75 (s, 3H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 4H), 6,62-6,56 (m, 1H), 5,90-5,85 (dd, J = 15,3, 1,7 Hz, 1H), 3,62-3,59 (m, 3H), 2,83-2,78 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,83-1,76 (m, 5H), 1,50-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 198**20 Éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico**

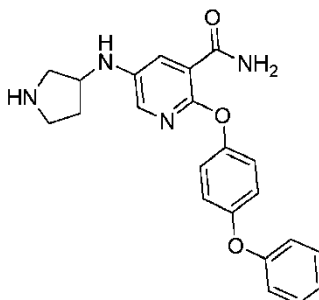
- A una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (1,00 g; 1,92 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (15,00 ml; 15,00 V) se añadió éster *tert*-butílico de ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (0,44 g; 2,31 mmoles; 1,20 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min. Entonces se trató la mezcla de reacción con diciclohexil-(2',4',6'-triisopropoxi-4,6-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,06 g; 0,10 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (181,54 mg; 0,19 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 16 h. Después de finalizar la reacción (monitoreada por CCF y EM/CL), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando 25 % de EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (900,00 mg, 90,7 %) como un semisólido marrón. HPLC: 98 % de pureza. EM m/z = 506 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76-7,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,12-7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 7,8 Hz, 5H), 6,18-6,17 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,79 (s, 3H),

3,54 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,39 (s, 9H).



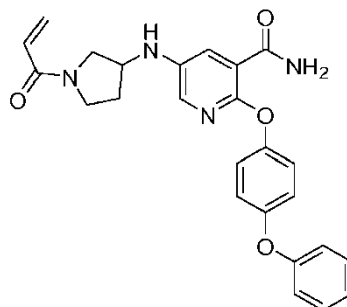
Éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico

5 Se calentó una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (800,00 mg; 1,56 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (24,00 ml; 30,00 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando el éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (700,00 mg, 89,6 %) como un sólido amarillo. HPLC 98 % de pureza. EM m/z = 435 [M+H] (escisión de *t*-butanol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69-7,67 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,62-7,61 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 4H), 6,06-6,04 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,35-3,32 (m, 3H), 3,08 (s, 1H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).



2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida

15 A una solución con agitación de éster *tert*-butilico de ácido 3-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (600,00 mg; 1,21 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la mezcla de reacción, se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM/15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida proporcionando la 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida (400,00 mg, 68,9 %) como un líquido incoloro claro. HPLC: 81,1 % de pureza. EM m/z = 390,44 [M+H].

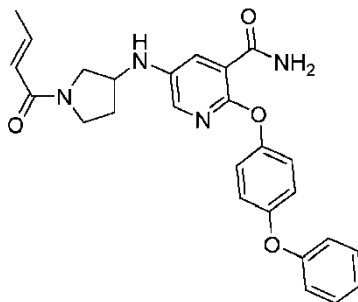


5-(1-Acridoil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (201) (ejemplo de referencia)

25 A una solución con agitación de 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida (200 mg; 0,41 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (6,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml; 1,24 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C bajo nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se añadió

cloruro de acrilóilo (0,03 ml; 0,41 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota y la continuó la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción por CCF, se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (0-2 %) como eluyente proporcionando la 5-(1-acrilóil-pirrolidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (50,00 mg, 27,0 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 99,6 % de pureza. EM m/z = 445 [M+H]. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69-7,63 (m, 3H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,02-6,98 (m, 4H), 6,58-6,54 (m, 1H), 6,16-6,07 (m, 2H), 5,68-5,65 (m, 1H), 4,07-3,89 (m, 1H), 3,88-3,45 (m, 4H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H).

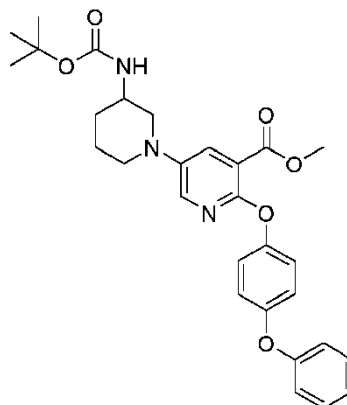
Ejemplo 199



5-[1-((E)-But-2-en-1-yl)pyrrolidin-3-ylamino]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (202) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida (200,00 mg; 0,42 mmoles; 1,00 eq) en DCM seco (6,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml; 1,25 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continué la agitación -10 °C bajo nitrógeno durante 5 min. Entonces se añadió cloruro de (E)-but-2-en-1-ol (0,04 ml; 0,42 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota. Entonces se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM/MeOH (0-2 %) como eluyente proporcionando la 5-[1-((E)-but-2-en-1-yl)pyrrolidin-3-ilamino]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (30,00 mg, 15,7 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 95,58 % de pureza. EM m/z = 459 [M+H]. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (s, 2H), 7,63-7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46-7,44 (dd, J = 7,1, 2,8 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 4H), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,29-6,11 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,64-3,45 (m, 3H), 2,49-1,80 (m, 5H).

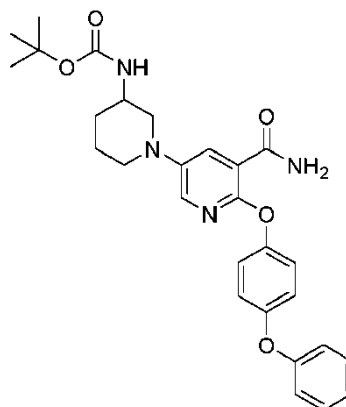
Ejemplo 200



Éster metílico de ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico

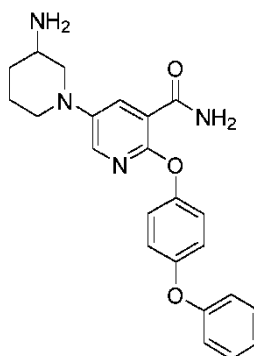
A una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (2,00 g; 3,85 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (40,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *terc*-butílico de ácido piperidin-3-il-carbámico (1,00 g; 4,62 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (2,58 g; 7,69 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min, y entonces se trató con

diciclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,09 g; 0,19 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,36 g; 0,38 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado hasta 100 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (800,00 mg, 36,5 %) como un sólido amarillo. HPLC: 91,1 % de pureza. EM m/z = 520 [M+H]. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,77-7,76 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,40-7,13 (m, 2H), 7,12-7,03 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 7H), 3,51 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).



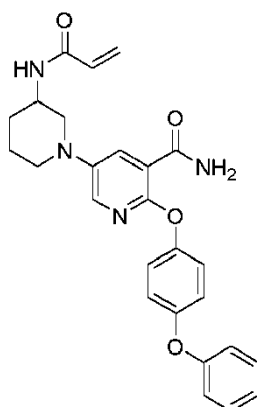
(1-(5-Carbamoil-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo

Se calentó una solución de éster metílico de ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (800,00 mg; 1,40 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (20,00 ml; 25,00 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida proporcionando el (1-(5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (0,60 g, 76,3 %) como un sólido amarillo. HPLC: 94,80 % de pureza. EM m/z = 505 [M+H].



Amida de ácido 3-amino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico

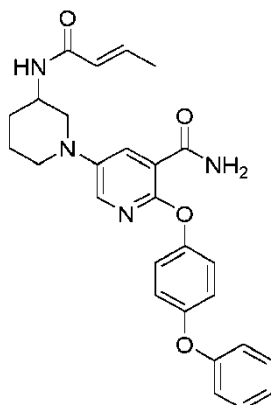
A una solución con agitación de éster *tert*-butílico de ácido [5'-carbamoyl-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-3-il]-carbámico (600,00 mg; 1,07 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (6,00 ml; 10,00 V) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,00 ml; 10,00 V) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida proporcionando la amida de ácido 3-amino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (400,00 mg, 65,6 %) como una goma marrón clara. HPLC: 71,20 % de pureza. EM m/z = 405 [M+H]. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93-7,92 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 7,81-7,80 (t, J = 10,9 Hz, 3H), 7,41-7,15 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 4H), 3,63-3,38 (m, 4H), 3,03-0,00 (m, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 3,8 Hz, 2H).



Amida de ácido 3-acriloilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (198) (ejemplo de referencia)

5 A una solución con agitación de amida de ácido 3-amino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (100,00 mg; 0,18 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (3,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml; 0,53 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continué la agitación a -10 °C durante 15 min. Entonces se añadió cloruro de acrilóilo (0,02 ml; 0,19 mmoles; 1,10 eq.) gota a gota, y continué la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción por CCF, se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la amida de ácido 3-acriloilamino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (25,00 mg, 29,9 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 97 % de pureza. EM m/z = 459 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,15-8,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,729-7,722 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 7,40-7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,13-7,10 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 4H), 6,28-6,21 (m, 1H), 6,11-6,07 (dd, *J* = 17,1,2,2 Hz, 1H), 5,60-5,57 (dd, *J* = 10,1,2,2 Hz, 1H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H).

Ejemplo 201

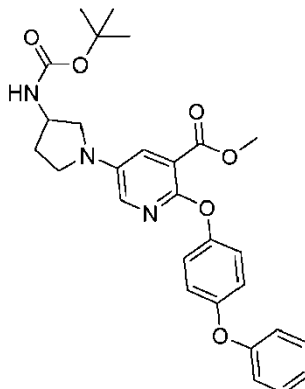


Amida de ácido 3-((E)-but-2-enoilamino)-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (213) (ejemplo de referencia)

20 A una solución con agitación de amida de ácido 3-amino-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (200,00 mg; 0,38 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (6,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml; 1,13 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de (E)-but-2-enoilo (39,63 mg; 0,38 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota. Continué la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitoreada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la amida de ácido 3-((E)-but-2-enoilamino)-6'-(4-fenoxi-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (37,00 mg, 20,2 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 95,2 % de pureza. EM m/z = 473 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91-7,90 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,75-7,71 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 7,40-7,36

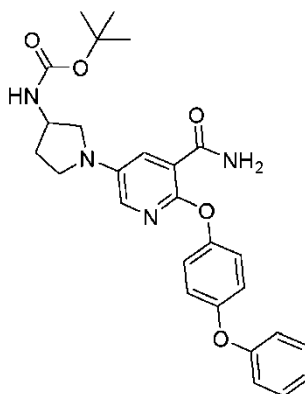
(m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 7H), 6,64-6,58 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 4H), 1,66-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 202



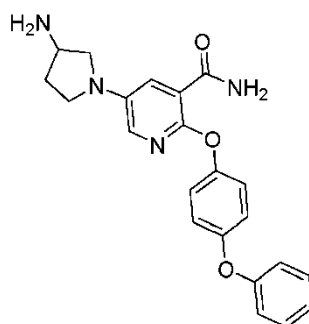
5 Éster metílico de ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico

A una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (2,00 g; 4,01 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (40,00 ml; 20,00 V) se añadió éster *tert*-butílico de ácido pirrolidin-3-il-carbámico (0,91 g; 4,81 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (2,69 g; 8,01 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y diciclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,10 g; 0,20 mmoles; 0,05 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado a 100 °C durante 16 h. Se confirmó el fin de la reacción por CCF. Después de finalizar, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (1,20 g, 53,0 %) como un sólido amarillo. HPLC: 84,42 % de pureza. EM m/z = 506 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,699-7,692 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,22-7,21 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,12-7,08 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 6H), 4,15 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).



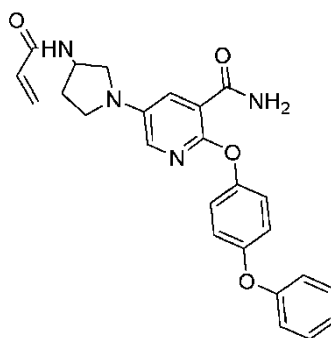
20 Éster *tert*-butílico de ácido [1-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il]-carbámico

Se calentó una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (1,20 g; 2,20 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (36,00 ml; 30,00 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido [1-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il]-carbámico (0,80 g, 68,7 %) como un sólido amarillo. HPLC: 92,5 % de pureza. EM m/z = 491 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56-7,55 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,32 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,22-7,20 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 4H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,25-3,24 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,38 (s, 9H).



5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida

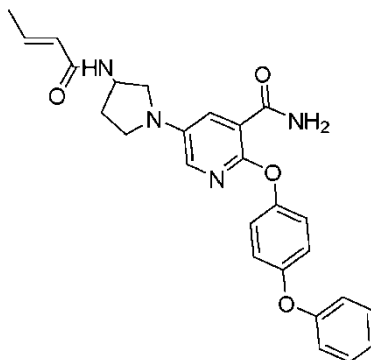
A una solución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido {1-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (800,00 mg; 1,50 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (8,00 ml; 10,00 V) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4,00 ml; 5,00 V) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la 5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (500,00 mg, 78,2 %) como un líquido amarillo claro. HPLC: 91,60 % de pureza. EM m/z = 391 $[M+H]^+$.



5-(3-Acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (196) (ejemplo de referencia)

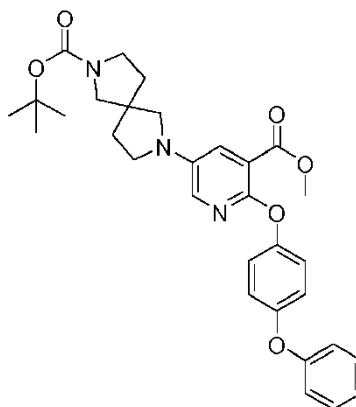
A una solución con agitación de 5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (200,00 mg; 0,47 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (4,00 ml; 20,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml; 1,41 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de acrilóilo (0,04 ml; 0,47 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción por CCF, se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-(3-acriloilamino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (30,00 mg, 14,1 %) como un sólido amarillo claro. HPLC: 98,36 % de pureza. EM m/z = 445 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40-8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,60-7,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,13-6,98 (m, 7H), 6,26-6,07 (m, 2H), 5,60-5,57 (dd, J = 9,9, 2,2 Hz, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 203

**5-[3-((E)-But-2-enilamino)-pirrolidin-1-il]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (199) (ejemplo de referencia)**

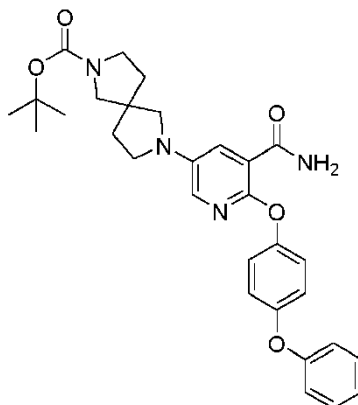
5 A una solución con agitación de 5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (200 mg; 0,47 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (6,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml; 1,41 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min, y luego la mezcla de reacción se trató con cloruro de (E)-but-2-enoilo (0,05 g; 0,47 mmoles; 1,00 eq.), gota a gota. Entonces se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción por CCF, se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-[3-((E)-but-2-enilamino)-pirrolidin-1-il]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (90,00 mg, 40,4 %) como un sólido amarillo claro. HPLC: 96,60 % de pureza. EM m/z = 459 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,17 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 3H), 7,13-6,98 (m, 7H), 6,65-6,60 (m, 1H), 5,89 (dd, J = 15,3, 1,6Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,0(s, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,33-2,34 (m, 1H), 1,78-1,77 (m, 4H).

Ejemplo 204

**Éster *tert*-butílico de ácido 7-[5-metoxycarbonil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico**

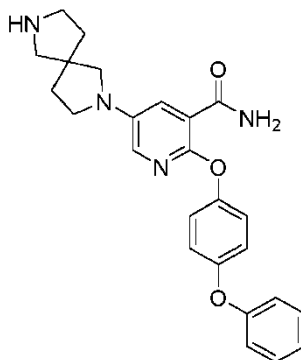
20 A una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (1,00 g; 1,92 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (20,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *tert*-butílico de ácido 2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (0,57 g; 2,31 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (1291,84 mg; 3,85 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con dicitclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,05 g; 0,10 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (90,77 mg; 0,10 mmoles; 0,05 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado hasta 100 °C durante 16 h. Se confirmó el fin de la reacción por CCF. Después de finalizar, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó el lecho de Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido 7-[5-metoxycarbonil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (400,00 mg, 31,8 %) como un semisólido marrón. HPLC: 63,95 % de pureza. EM

$m/z = 546 [M+H]^+$.



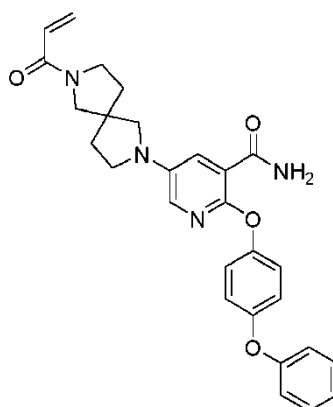
Éster *tert*-butílico de ácido 7-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico

- 5 Se calentó una solución de éster *tert*-butílico de ácido 7-[5-metoxicarbonil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxílico (400,00 mg; 0,61 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (4,00 ml; 10,00 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a vacío proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido 7-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (300,00 mg, 41,7 %) como un sólido amarillo. HPLC: 45 % de pureza. EM $m/z = 531 [M+H]^+$.



5-(2,7-Diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida

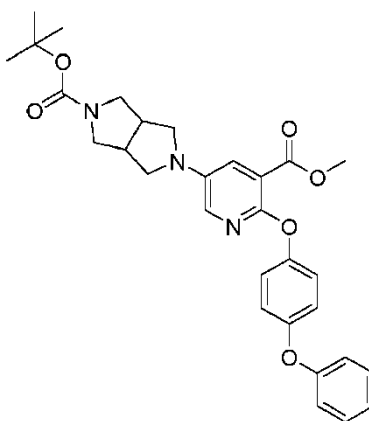
- 15 A una solución con agitación de éster *tert*-butílico de ácido 7-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (400,00 mg; 0,75 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró la mezcla a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (240,00 mg, 55,0 %) como un aceite marrón claro. HPLC: 73,60 % de pureza. EM $m/z = 431 [M+H]^+$.



5-(7-Acridoil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (224) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 5-(2,7-diaza-espiro[4.4] non-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (100,00 mg; 0,18 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (3,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml; 0,53 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de acridoilo (0,02 ml; 0,19 mmoles; 1,10 eq.), gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (0-2 %) como eluyente proporcionando la 5-(7-acridoil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (15,00 mg, 17,2 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 94,57 % de pureza. EM m/z = 485 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58-7,57 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,573-7,570 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,13-6,98 (m, 7H), 6,57-6,50 (dd, J = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 3,69-3,66 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 3H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 3H), 1,90-1,85 (m, 1H).

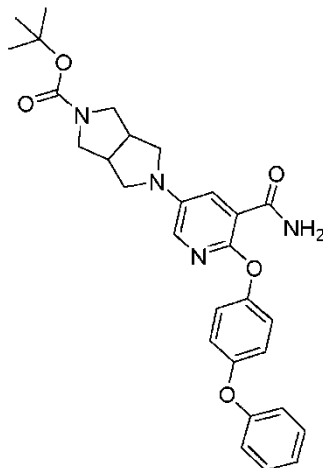
Ejemplo 205



Éster *tert*-butílico de ácido 5-[5-metoxycarbonil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

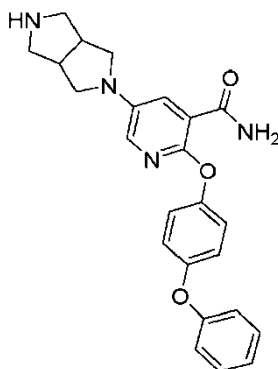
A una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (2,00 g; 3,85 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (30,00 ml; 15,00 V) se añadieron éster *tert*-butílico de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1,06 g; 4,62 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (2,58 g; 7,69 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con dicitclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,09 g; 0,19 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,18 g; 0,19 mmoles; 0,05 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado hasta 100 °C durante 16 h. Se confirmó el fin de la reacción por CCF. Después de finalizar, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó el lecho de Celite con EtOAc (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120) de malla usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido 5-[5-metoxycarbonil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1,50 g, 67,4 %) como un

sólido naranja claro. HPLC: 91,90 % de pureza. EM m/z = 532 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72-7,71 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 6H), 3,8 (s, 3H), 3,53-3,51 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,44-3,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,20-3,15 (m, 4H), 3,0 (s, 2H), 1,4 (s, 9H).



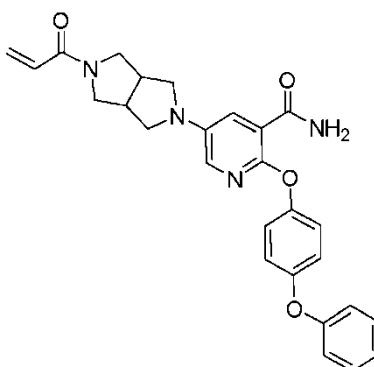
5 **Éster *tert*-butílico de ácido 5-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico**

Se calentó una solución de éster *tert*-butílico de ácido 5-[5-metoxycarbonil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1,50 g; 2,57 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (30,00 ml; 20,00 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a vacío proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido 5-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1,30 g, 91,3 %) como un sólido amarillo. HPLC: 93,20 % de pureza. EM m/z = 517 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,7 (s, 2H), 7,59-7,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 4H), 3,52-3,51 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,51-5,42 (d, J = 35,5 Hz, 2H), 3,19-3,14 (m, 4H), 3,1 (s, 2H), 3,1 (s, 9H).



15 **5-(Hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida**

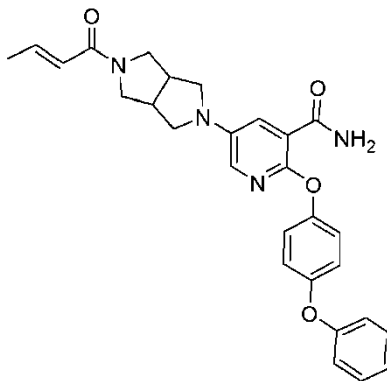
A una solución con agitación de éster *tert*-butílico de ácido 5-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1,00 g; 1,80 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró la mezcla a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la 5-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (800,00 mg, 83,7 %) como un líquido incoloro. HPLC: 78,62 % de pureza. EM m/z = 417,30 $[M+H]^+$.



5-(5-Acriloil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (216) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 5-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (420,00 mg; 0,77 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (12,60 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,41 ml; 2,30 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de ariloilo (0,07 ml; 0,84 mmoles; 1,10 eq.), gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (0-2 %) como eluyente proporcionando la 5-(5-acriloil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (130,00 mg, 35,4 %) como un sólido amarillo claro. HPLC: 97,86 % de pureza. EM m/z = 471 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (s, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,13-7,07 (m, 3H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,60-6,53 (m, 1H), 6,14-6,09 (m, 1H), 5,66-5,63 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 3H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H).

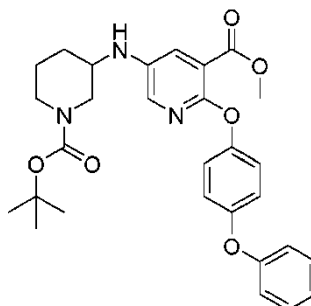
Ejemplo 206



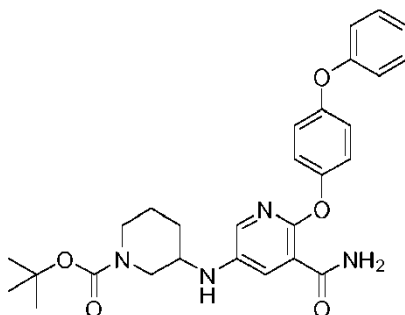
5-[5-((E)-But-2-enoi)]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (217) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 5-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (400,00 mg; 0,88 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (12,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,47 ml; 2,64 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de (E)-but-2-enoi (0,09 g; 0,88 mmoles; 1,00 eq.), gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-[5-((E)-but-2-enoi)]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (115,00 mg; 26,1 %) como un sólido amarillo claro. HPLC: 95,07 % de pureza. EM m/z = 485 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,13-6,97 (m, 6H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,27-6,23 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 3H).

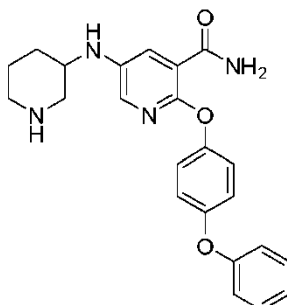
Ejemplo 207

**Éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico**

- 5 A una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (2,00 g; 3,85 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (40,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *tert*-butílico de ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico (1,00 g; 4,62 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (2,58 g; 7,69 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con BrettPhos (0,11 g; 0,19 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,36 g; 0,38 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado hasta 100 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (1,00 g; 45,2 %) como un sólido rojo. HPLC: 90,40 % de pureza. EM m/z = 464 $[M+H]^+$. (Escisión de *t*-Butanol). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,5 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 6H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 1H), 3,5 (s, 1H), 3,3 (s, 1H), 3,0 (s, 2H), 1,9 (s, 1H), 1,7 (s, 1H), 1,43-1,16 (m, 11H).
- 10
- 15

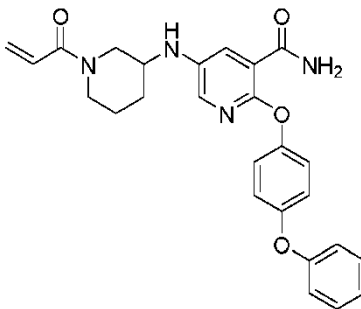
**Éster *tert*-butílico de ácido 3-[5-carbamoil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico**

- 20 Se calentó una solución de éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (1,00 g; 1,74 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco etanólico (20,00 ml; 407,56 mmoles; 20,00 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Tras finalizar la reacción, se concentró la mezcla a vacío proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido 3-[5-carbamoil-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (800,00 mg, 82,5 %) como un sólido amarillo. HPLC: 90,50 % de pureza. EM m/z = 505 $[M+H]^+$.

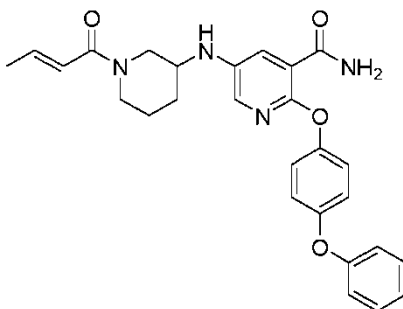


2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(piperidin-3-ilamino)-nicotinamida

A una solución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido 3-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (800,00 mg; 1,49 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(piperidin-3-ilamino)-nicotinamida (620,00 mg, 79,7 %) como un aceite marrón claro. HPLC: 90,50 % de pureza. EM m/z = 405 $[M+H]^+$.

**5-(1-Acridoil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (223) (ejemplo de referencia)**

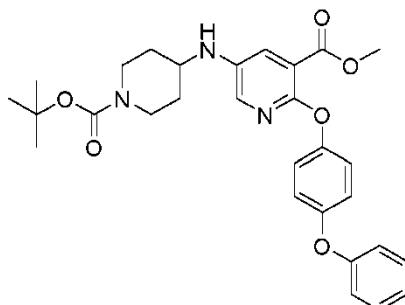
A una solución con agitación de 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(piperidin-3-ilamino)-nicotinamida (200,00 mg; 0,32 moles; 1,00 eq.) en DCM seco (4,00 ml; 20,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml; 0,48 mmoles; 1,50 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C temperatura durante 15 min, y luego se añadió cloruro de acridoilo (0,01 ml; 0,16 mmoles; 0,50 eq.), gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9:2) como eluyente proporcionando la 5-(1-acridoil-piperidin-3-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (22,00 mg, 14,6 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 96,93 % de pureza. EM m/z = 459,20 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66-7,64 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,48-7,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 4H), 6,82-6,53 (m, 1H), 6,13-6,00 (m, 1H), 5,86-5,82 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 5,68-5,56 (m, 1H), 4,39-3,81 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,99-1,98 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,47-1,43 (m, 2H).

Ejemplo 208**5-[1-((E)-But-2-enoyl)-piperidin-3-ilamino]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (215) (ejemplo de referencia)**

A una solución con agitación de 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(piperidin-3-ilamino)-nicotinamida (320 mg; 0,64 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (9,60 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,34 ml; 1,92 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió cloruro de (E)-but-2-enoylo (67,50 mg; 0,64 mmoles; 1,00 eq.), gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-[1-((E)-but-2-enoyl)-piperidin-3-ilamino]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (60,00 mg, 19,3 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 95,03 % de pureza.

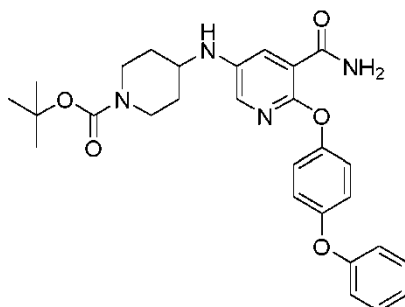
EM m/z = 473 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68-7,64 (m, 3H), 7,47 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 4H), 6,66-6,27 (m, 2H), 5,83-5,80 (m, 1H), 4,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,50 (s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,45 (d, J = 8,40 Hz, 2H).

Ejemplo 209



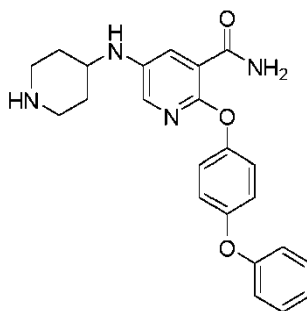
5-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-il)amino)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinato de metilo

A una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-yodo-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (2,00 g; 3,85 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (30,00 ml; 15,00 V) se añadió éster *tert*-butilico de ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (0,94 g; 4,62 mmoles; 1,20 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con diciclohexil-(2',4',6'-triisopropoxi-4,6-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,11 g; 0,19 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,36 g; 0,38 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 16 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando 25 % de EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 5-((1-*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotínico (1,00 g; 48,0 %; semisólido marrón). HPLC: 95,86 % de pureza. EM: m/z = 520,20 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 6H), 5,86 -5,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,02-4,00 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85-3,78 (m, 3H), 3,45-3,32 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,92-2,88 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).



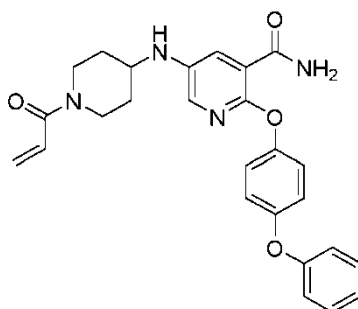
4-((5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se calentó una solución de 5-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-il)amino)-2-(4-fenoxifenoxi)nicotinato de metilo (0,90 g; 1,89 mmoles; 1,00 eq.) en amoniaco metanólico (12,00 ml; 13,33 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando el éster *tert*-butilico de ácido 4-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (0,80 g; 79,0 %). HPLC: 94,20 % de pureza. EM: m/z = 505,20 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67-7,44 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,13-6,97 (m, 9H), 5,74-5,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,85-3,80 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,87-1,84 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,25-1,19 (m, 2H).



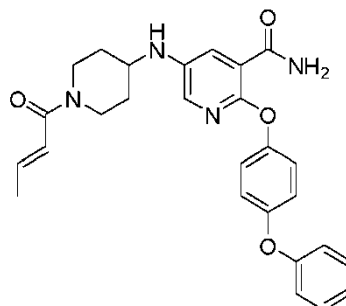
2-(4-fenoxifenoxi)-5-(piperidin-4-ilamino)nicotinamida)

- 5 A una solución con agitación de éster *tert*-butilico de ácido 4-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxi-fenoxi)-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (900,00 mg; 1,62 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (9,00 ml; 10,00 V) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (9,00 ml; 10,00 V) gota a gota, a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM/15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (600 mg; 69,5 %; goma marrón clara). HPLC: 75,85 % de pureza. EM: $m/z = 405,20$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67-7,60 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,13-6,97 (m, 10H), 3,33 (s, 5H), 2,96-2,93 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,58-2,55 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,86-1,83 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,26-1,21 (m, 3H).

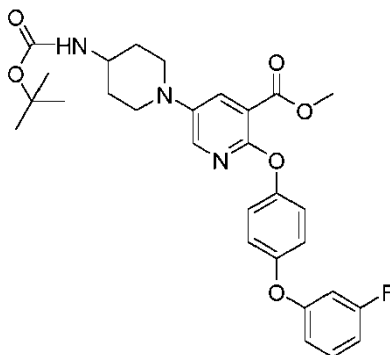


5-(1-Acridoil-piperidin-4-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (252) (ejemplo de referencia)

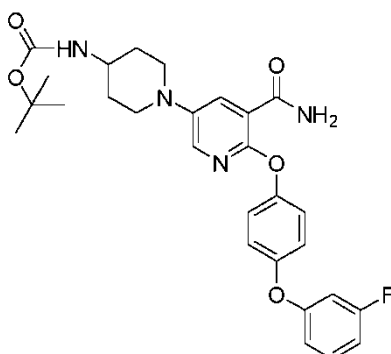
- 15 A una solución con agitación de 2-(4-fenoxifenoxi)-5-(piperidin-4-ilamino)nicotinamida en DCM (10,00 ml; 50,00 V) se añadió trietilamina (0,20 ml; 1,12 mmoles; 3,00 eq.) y cloruro de acrilóilo (0,03 ml; 0,41 mmoles; 1,10 eq.). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a TA bajo nitrógeno durante 1 h. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución ac. de bicarbonato sódico (10 %, 20 ml) y agua (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) usando (1-2 %) metanol en diclorometano como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida proporcionando la 5-(1-acridoil-piperidin-4-ilamino)-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (30 mg, 16,5 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 95,03 % de pureza. EM $m/z = 459$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68-7,64 (m, 3H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,13-6,79 (m, 8H), 6,08 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H), 5,71-5,69 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 1H), 3,80-3,33 (m, 3H), 2,48 (s, 2H), 1,23 (s, 2H).

Ejemplo 210**5-[1-((E)-But-2-en-1-yl)piperidin-4-ylamino]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (234) (ejemplo de referencia)**

- 5 A una solución con agitación de 2-(4-fenoxi-fenoxi)-5-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (200,00 mg; 0,37 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml; 50,00 V) se añadió trietilamina (0,20 ml; 1,12 mmoles; 3,00 eq.) y cloruro de (E)-but-2-enoilo (0,04 ml; 0,37 mmoles; 1,00 eq.). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a TA bajo nitrógeno durante 1 h. Se evaluó el fin de la reacción por CCF. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con bicarbonato sódico ac. (10 %, 20 ml) y agua (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en
- 10 bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) usando (1-2 %) metanol en diclorometano como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto resultantes y se concentraron a vacío proporcionando la 5-[1-((E)-but-2-en-1-yl)piperidin-4-ilamino]-2-(4-fenoxi-fenoxi)-nicotinamida (30,00 mg, 16,0 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 96,6 % de pureza. EM m/z = 473 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68-7,63 (m, 3H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,13-6,98 (m, 7H), 6,68-6,50 (m, 6H), 5,75 (s, 1H), 4,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,23-3,17 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 5H), 1,22 (s, 2H).
- 15

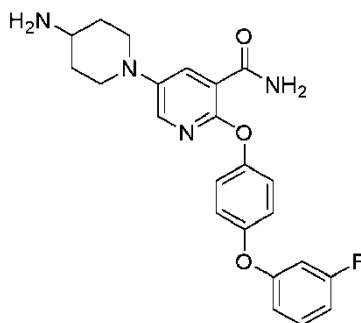
Ejemplo 211**Éster metílico de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5-carboxílico**

- 20 A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-yodo-nicotínico (1,50 g; 2,52 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (30,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *terc*-butílico de ácido piperidin-4-il-carbámico (0,66 g; 3,03 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (1,69 g; 5,05 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con dicitclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,06 g; 0,13 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio
- 25 (0) (0,24 g; 0,25 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado hasta 100 °C durante 16 h. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Después de finalizar, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó el lecho de Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el
- 30 éster metílico de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5-carboxílico (1,00 g, 59,1 %) como una goma roja. HPLC: 80,22 % de pureza. EM m/z = 538 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06-8,05 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,78-7,76 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,59 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 1,80-1,78 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).



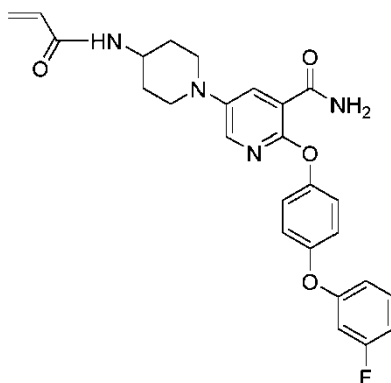
Éster *tert*-butílico de ácido {5'-carbamoyl-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-carbámico

Se calentó una solución de éster metílico de ácido 4-*tert*-butoxycarbonylamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (1,00 g; 1,53 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (20,00 ml; 20,00 V) a 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido {5'-carbamoyl-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-carbámico (0,80 g, 96,4 %) como un sólido naranja claro. HPLC: 96,10 % de pureza. EM m/z = 523 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91-7,74(d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 3H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,4 (s, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).



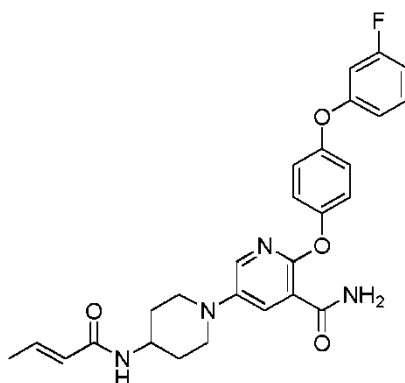
Amida de ácido 4-amino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico

A una solución con agitación de éster *tert*-butílico de ácido {5'-carbamoyl-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-carbámico (800,00 mg; 1,44 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (0,92 ml; 14,41 mmoles; 10,00 eq.) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,60 ml; 14,41 mmoles; 10,00 eq.) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico ac. saturado (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la amida de ácido 4-amino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (600,00 mg, 79,7 %) como un aceite marrón claro. HPLC: 96,10 % de pureza. EM m/z = 423 $[M+H]^+$.



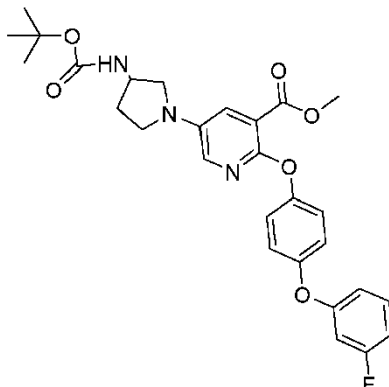
Amida de ácido 4-acriloilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (212) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de amida de ácido 4-amino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3'] bipiridinil-5'-carboxílico (350,00 mg; 0,70 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (10,50 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,37 ml; 2,10 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió cloruro de acrilóilo (0,06 ml; 0,77 mmoles; 1,10 eq.) gota a gota. Entonces se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la amida de ácido 4-acriloilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (192,00 mg, 55,8 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 95,35 % de pureza. EM m/z = 477 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07-8,06 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, J = 3,08 Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,24-6,17 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,62-3,60 (d, J = 12,68 Hz, 2H), 2,83-2,80 (t, J = 10,84 Hz, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H).

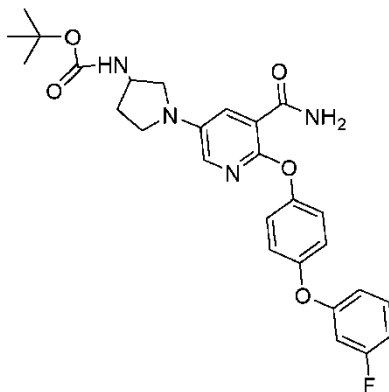
Ejemplo 212**Amida de ácido 4-((E)-but-2-enoilamino)-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (214) (ejemplo de referencia)**

A una solución con agitación de amida de ácido 4-amino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (400,00 mg; 0,77 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (12,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,40 ml; 2,30 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió cloruro de (E)-but-2-enoílo (80,78 mg; 0,77 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 30 min. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la amida de ácido 4-((E)-but-2-enoilamino)-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (213,00 mg, 55,1 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 97 % de pureza. EM m/z = 491 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94-7,93 (m, 1H), 7,84-7,83 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,87-6,87 (m, 2H), 6,80-6,57 (m, 1H), 5,88-5,86 (d, J = 16,96 Hz, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 2H), 2,82-2,79 (t, J = 11,48 Hz, 2H), 1,84-1,76 (m, 5H), 1,54-1,44 (m, 2H).

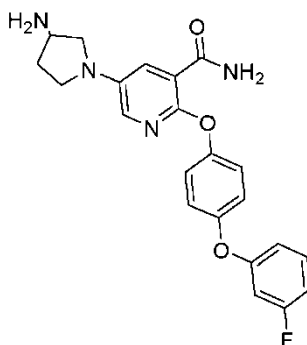
Ejemplo 213

**Éster metílico de ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico**

- 5 A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-yodo-nicotínico (2,00 g; 4,01 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (40,00 ml; 20,00 V) se añadió éster *tert*-butílico de ácido pirrolidin-3-il-carbámico (0,91 g; 4,81 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (2,69 g; 8,01 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con
- 10 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y dicitclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,10 g; 0,20 mmoles; 0,05 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado hasta 100 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó el lecho de Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 5-(3-*tert*-
- 15 butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico (1,20 g, 44,9 %) como una goma roja. HPLC: 78,57 % de pureza. EM m/z = 524 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72-7,70(dd, J = 3,3, -5,7 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,21-7,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 3H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,51-3,32 (m, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,4 (s, 9H).

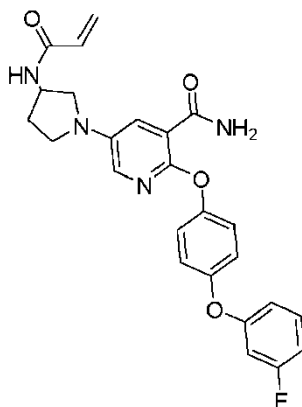
**Éster *tert*-butílico de ácido (1-[5-carbamoyl-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico**

- 20 Se calentó una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico (1,20 g; 1,80 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (36,00 ml; 30,00 V) a 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción por CCF, se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido (1-[5-carbamoyl-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico (0,90 g, 91,0 %) como un sólido amarillo. HPLC: 93,5 % de
- 25 pureza. EM m/z = 509 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,7 (s, 2H), 7,58-7,57 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,21-7,19 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,96-6,92 (m, 4H), 6,85-6,79 (m, 3H), 4,2 (s, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,37-3,24 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,1 (s, 1H), 1,88-1,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,4 (s, 9H).



5-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida

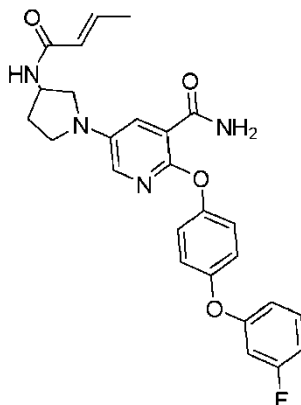
A una solución con agitación de éster *terc*-butilico de ácido (1-[5-carbamoyl-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico (800,00 mg; 1,45 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (8,00 ml; 10,00 V) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4,00 ml; 5,00 V) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la mezcla de reacción, se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico ac. saturado (20 ml) y se extrajo con DCM: 15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando 5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (0,60 g, 93,0 %) como una goma marrón clara. HPLC: 84,04 % de pureza. EM m/z = 409 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71- 7,70 (m, 2H), 7,55-7,54 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,30-7,29 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,1 (s, 4H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 3,6 (s, 1H), 3,42-3,24 (m, 3H), 2,9 (s, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H).



5-(3-Aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (219) (ejemplo de referencia)

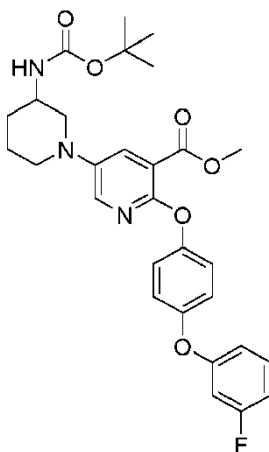
A una solución con agitación de 5-(3-amino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (300,00 mg; 0,67 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (6,00 ml; 20,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,36 ml; 2,02 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió cloruro de acrilóilo (0,05 ml; 0,67 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando 5-(3-aciloilamino-pirrolidin-1-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (155,00 mg, 47,6 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 95,50 % de pureza. EM m/z = 463 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,72-7,71 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,60-7,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,09 (s, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,25-6,18 (m, 1H), 6,12-6,07 (dd, J = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,60-5,57 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,14-3,10 (dd, J = 9,82, 4,16 Hz, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 214

**5-[3-((E)-But-2-enilamino)-pirrolidin-1-il]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (221) (ejemplo de referencia)**

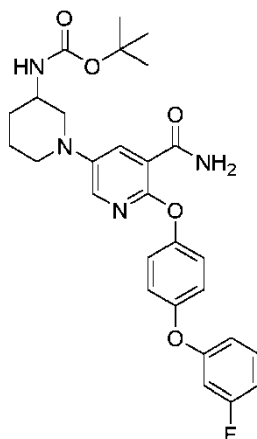
- 5 A una solución con agitación de en DCM seco (10,50 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,34 ml; 1,90 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió cloruro de (E)-but-2-enoilo (0,07 ml; 0,63 mmoles; 1,00 eq.). Entonces se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (evaluada por CCF), se inactivó la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,1) como eluyente proporcionando la 5-[3-((E)-but-2-enilamino)-pirrolidin-1-il]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (155,00 mg, 49,6 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 96,26 % de pureza. EM m/z = 477 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,16 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,59-7,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,35-7,34 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,65-6,59 (dd, J = 11,1, 6,9 Hz, 1H), 5,91-5,87 (dd, J = 15,3, 1,6 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,11-3,08 (dd, J = 9,78, 4,20 Hz, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,78-1,76 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 3H).

Ejemplo 215

**Éster metílico de ácido *terc*-butoxicarbonilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipiridinil-5'-carboxílico**

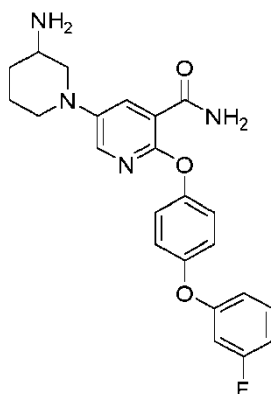
- 20 A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-yodo-nicotínico (1,50 g; 2,77 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (30,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *terc*-butílico de ácido piperidin-3-il-carbámico (0,72 g; 3,33 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (1,86 g; 5,55 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con dicitohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,07 g; 0,14 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,26 g; 0,28 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado hasta 100 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1x 50 ml) y

- 5 salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido *tert*-butoxicarbonilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (1,20 g, 60,3 %) como un sólido amarillo. HPLC: 74,91 % de pureza. EM m/z = 538 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04-8,02 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,77-7,76 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 4H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 3H), 2,74-2,59 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,6 (s, 1H), 1,4 (s, 9H).



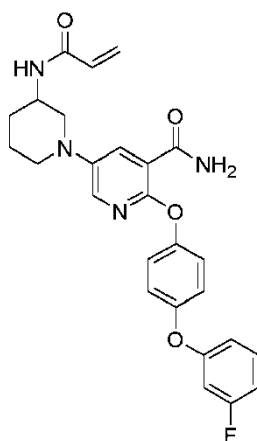
(1-(5-carbamoyl-6-(4-(3-fluorophenoxy)phenoxy)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)carbamato de *tert*-butilo

- 10 Se calentó una solución de éster metílico de ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (1,20 g; 1,67 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (20,00 ml; 16,67 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó la reacción por CCF. Tras finalizar la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando el (1-(5-carbamoyl-6-(4-(3-fluorophenoxy)phenoxy)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)carbamato de *tert*-butilo (0,90 g, 96,8 %) como un sólido amarillo. HPLC: 94,60 % de pureza. EM m/z = 523 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90-7,89 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,38 (s, 10H).



Amida de ácido 3-amino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico

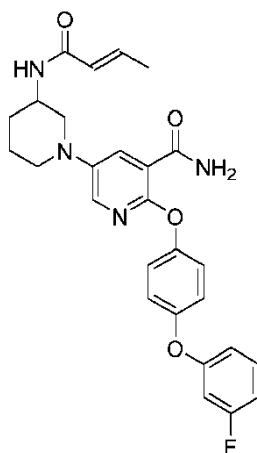
- 20 A una solución con agitación de éster *tert*-butilico de ácido {5'-carbamoyl-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-3-yl}-carbámico (900,00 mg; 1,62 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (9,00 ml; 10,00 V) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (9,00 ml; 10,00 V) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción, se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico ac. saturado (20 ml) y se extrajo con DCM: 15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la amida de ácido 3-amino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (800,00 mg, 83,4 %) como una goma marrón clara. LCEM: 71,3 % de pureza. EM m/z = 423 [M+H]⁺.



Amida de ácido 3-acriolilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (220) (ejemplo de referencia)

5 A una solución con agitación de amida de ácido 3-amino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (200,00 mg; 0,34 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (6,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml; 1,01 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió cloruro de acrilóilo (0,03 ml; 0,37 mmoles; 1,10 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9:1) como eluyente proporcionando la amida de ácido 3-acriolilamino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (25,00 mg, 14,9 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 95,76 % de pureza. EM m/z = 477 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,75-7,74 (dd, J = 9,6, 6,2 Hz, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,28-6,22 (dd, J = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,12-6,07 (dd, J = 17,1, 2,2 Hz, 1H), 5,60-5,57 (dd, J = 10,06, 2,28 Hz, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 2,84-2,79 (t, J = 9,84 Hz, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,46-1,43 (m, 1H).

Ejemplo 216

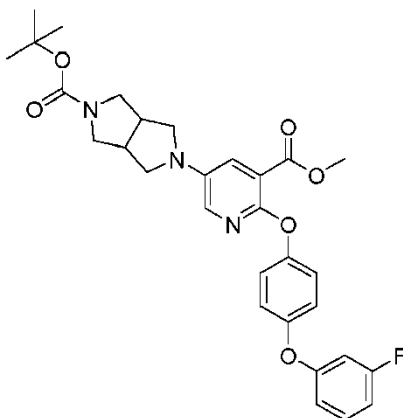


Amida de ácido 3-((E)-but-2-enoilamino)-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (222) (ejemplo de referencia)

25 A una solución con agitación de amida de ácido 3-amino-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (200,00 mg; 0,38 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (6,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml; 1,13 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y se añadió cloruro de (E)-but-2-enoilo (39,63 mg; 0,38 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 30 min. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el

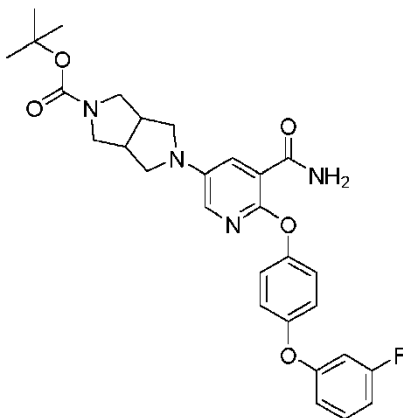
producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la amida de ácido 3-((E)-but-2-enoilamino)-6'-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-5'-carboxílico (50,00 mg, 26,4 %) como un sólido blanquecino. HPLC: 97,18 % de pureza. EM m/z = 491 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91-7,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,76-7,74 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,97-6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 15,2, 6,9, Hz, 1H), 5,95-5,90 (dd, J = 15,3, 1,6 Hz, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 5H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,44-1,41 (m, 1H).

Ejemplo 217



Éster *tert*-butílico de ácido 5-{6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-metoxicarbonyl-piridin-3-il}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

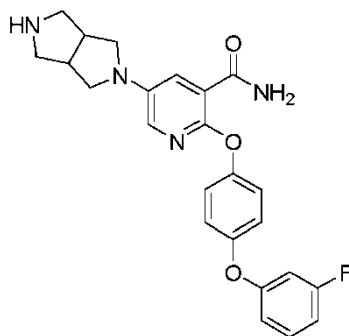
A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-yodo-nicotínico (1,50 g; 2,77 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (30,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *tert*-butílico de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (0,77 g; 3,33 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (1,86 g; 5,55 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgaseificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con dicalohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,07 g; 0,14 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,13 g; 0,14 mmoles; 0,05 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado a 100 °C durante 16 h. Se evaluó el progreso de la reacción por CCF. Después de finalizar, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó el lecho de Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido 5-{6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-metoxicarbonil-piridin-3-il}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1,20 g, 72,4 %) como un sólido naranja claro. HPLC: 80,53 % de pureza. EM m/z = 550 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75-7,43 (m, 1H), 7,40-7,08 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,53-3,43 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 4H), 0,00 (s, 9H).



Éster *tert*-butílico de ácido 5-{5-carbamoyl-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-il}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

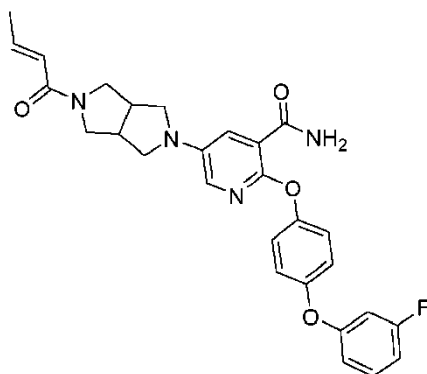
Se calentó una solución de éster *tert*-butílico de ácido 5-{6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-metoxicarbonil-piridin-3-il}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (1,20 g; 1,99 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (24,00 ml;

20,00 V) a 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando el éster *tert*-butilico de ácido 5-{5-carbamoyl-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-il}-hexahidro-pirrol-2-carboxílico (0,90 g, 79,0 %) como un sólido amarillo. HPLC: 98,70 % de pureza. EM m/z = 535,20 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,59-7,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,08 (s, 4H), 6,96-6,92 (m, 1H), 3,52-3,51 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).



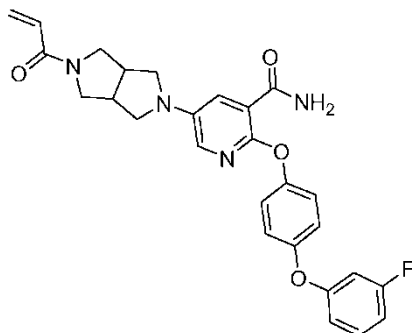
2-[4-(3-Fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(hexahidro-pirrol-2-il)-nicotinamida

A una solución con agitación de éster *tert*-butilico de ácido 5-{5-carbamoyl-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-il}-hexahidro-pirrol-2-carboxílico (0,90 g; 1,57 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó con solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(hexahidro-pirrol-2-il)-nicotinamida (0,80 g, 92,2 %) como un aceite marrón claro. HPLC: 73,65 % de pureza. EM m/z = 435,20 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 (s a, 2H), 7,65-7,64 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H).

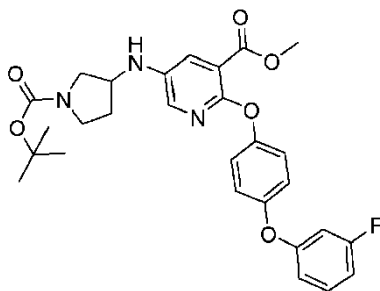


5-[5-((E)-But-2-enoyl)-hexahidro-pirrol-2-il]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (ejemplo de referencia) (235)

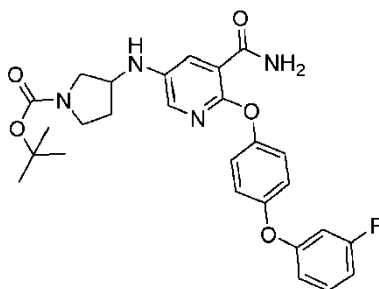
A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(hexahidro-pirrol-2-il)-nicotinamida (400,00 mg; 0,84 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (8,00 ml; 20,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 ml; 2,53 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió cloruro de (E)-but-2-enoylo (0,06 ml; 0,67 mmoles; 0,80 eq.) en gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-[5-((E)-but-2-enoyl)-hexahidro-pirrol-2-il]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (100,00 mg, 23,2 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 98,44 % de pureza. EM m/z = 503,30 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,719-7,711 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 4H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,26-6,22 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,20-3,17 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,99-2,98 (m, 1H), 1,82-1,80 (m, 3H).

Ejemplo 218**5-(5-Acridoil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (238) (ejemplo de referencia)**

- 5 A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-nicotinamida (400,00 mg; 0,66 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (12,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml; 1,97 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min. Se añadió cloruro de acríloilo (0,05 ml; 0,66 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (evaluada por CCF), se inactivó la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-(5-acridoil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (120,00 mg, 36,7 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 94,57 % de pureza. EM m/z = 485,20 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58-7,57 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,573-7,570 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,13-6,98 (m, 7H), 6,57-6,50 (dd, J = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 3,69-3,66 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 3H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 3H), 1,90-1,85 (m, 1H).

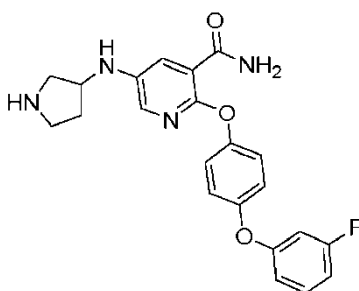
Ejemplo 219**20 Éster metílico de ácido 5-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico**

- 25 A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-yodo-nicotínico (1,50 g; 2,77 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (22,50 ml; 15,00 V) se añadió éster *terc*-butilico de ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (0,63 g; 3,33 mmoles; 1,20 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con diciclohexil-(2',4',6'-triisopropoxi-4,6-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,08 g; 0,14 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (261,77 mg; 0,28 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción (monitoreada por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA. Se inactivó la reacción mediante adición de agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando 25 % de EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 5-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico (1,00 g, 67,0 %) como un semisólido marrón. HPLC 94,57 % de pureza. EM m/z = 524,30 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77-7,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 4H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,20-6,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,76-1,75 (d, J = 6,20 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).



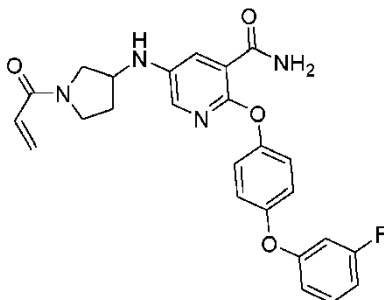
Éster *tert*-butilico de ácido 3-{5-carbamoyl-6-[4-(3-fluorofenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino}-pirrolidin-1-carboxílico

Se calentó una solución con agitación de éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]-nicotínico (1,00 g; 1,88 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (30,00 ml; 30,00 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Tras finalizar la reacción, se concentró la mezcla a vacío proporcionando el éster *tert*-butilico de ácido 3-{5-carbamoyl-6-[4-(3-fluorofenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino}-pirrolidin-1-carboxílico (0,80 g, 82,0 %; sólido amarillo. HPLC: 98,16 % de pureza. EM $m/z = 453$ [M+H]⁺ (escisión de *t*-Butanol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67-7,62 (m, 2H), 7,62-7,39 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,07-6,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,38-3,32 (m, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,39 (s, 9H).



2-[4-(3-Fluorofenoxi)-fenoxi]-5-(pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida

A una solución con agitación de éster *tert*-butilico de ácido 3-{5-carbamoyl-6-[4-(3-fluorofenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino}-pirrolidin-1-carboxílico (800,00 mg; 1,55 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la mezcla de reacción, se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico ac. saturado (20 ml), y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la 2-[4-(3-fluorofenoxi)-fenoxi]-5-(pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida (600,00 mg, 76,8 %) como un líquido incoloro claro. HPLC 65,45 % de pureza. EM $m/z = 409$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67-7,43 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,11-7,08 (m, 5H), 7,06-6,34 (m, 3H), 5,91-5,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,88-2,32 (m, 3H), 1,53-1,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H).

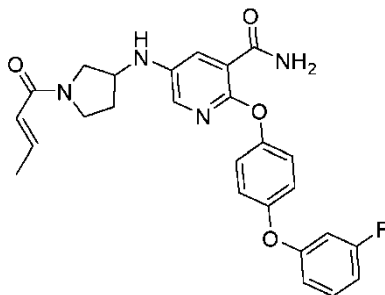


5-(1-Aciloil-pirrolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-fluorofenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (253) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluorofenoxi)-fenoxi]-5-(pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida (200,00 mg; 0,45 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (4,00 ml; 20,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,24 ml; 1,35 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min. Se añadió cloruro de

acrilóilo (0,05 ml; 0,66 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9:1) como eluyente proporcionando la 5-(1-acrilóil-pirrolidin-3-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (30,00 mg, 13,8 %) como un sólido marrón pálido. HPLC: 95,45 % de pureza. EM m/z = 463 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68-7,47 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 5H), 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,58 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,16-6,08 (m, 2H), 5,66 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,49-1,23 (m, 2H).

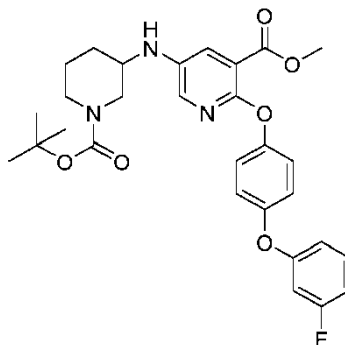
Ejemplo 220



5-[1-((E)-But-2-enil)-pirrolidin-3-ilamino]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (229) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(pirrolidin-3-ilamino)-nicotinamida (500,00 mg; 1,12 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (10,00 ml; 20,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,59 ml; 3,36 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación durante 15 min y luego se añadió cloruro de (E)-but-2-enóilo (0,08 ml; 0,90 mmoles; 0,80 eq.) gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (evaluada por CCF), se inactivó la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9:1) como eluyente proporcionando la 5-[1-((E)-but-2-enil)-pirrolidin-3-ilamino]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (100,00 mg; 0,21 mmoles; 18,4 %) como un sólido marrón pálido. HPLC: 94,73 % de pureza. EM m/z = 477 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 (s, 2H), 7,64-7,63 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,29-6,25 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,12-6,06 (dd, J = 16,7,6,9 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,86-3,42 (m, 4H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 4H).

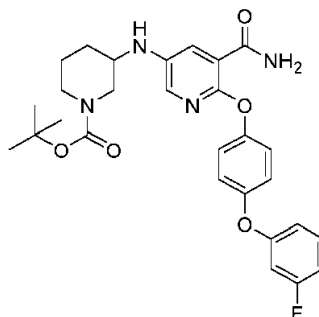
Ejemplo 221



Éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico

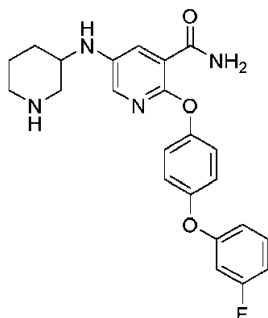
A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-yodo-nicotínico (1,50 g; 2,77 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (30,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *tert*-butílico de ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico (0,72 g; 3,33 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (1,86 g; 5,55 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con BrettPhos (0,08 g; 0,14 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,26 g; 0,28 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado hasta 100 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite. Entonces se lavo

- 5 Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 5-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi] -nicotínico (1,30 g, 73,1 %) como un sólido rojo. HPLC: 83,85 % de pureza. EM m/z = 552 $[M+H]^+$.

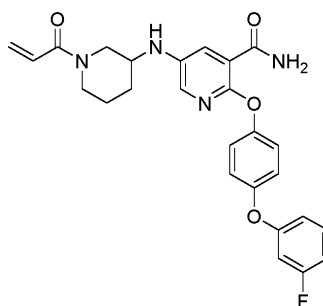


Éster *terc*-butílico de ácido 3-{5-carbamoil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-carboxílico

- 10 Se calentó una solución de éster metílico de ácido 5-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-3-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico (1,30 g; 2,19 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (20,00 ml; 407,56 mmoles; 15,38 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Tras finalizar la reacción, se concentró la mezcla a vacío proporcionando el éster *terc*-butílico de ácido 3-{5-carbamoil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (1,10 g; 75,1 %) como un sólido amarillo. HPLC: 78,04 % de pureza. EM m/z = 523 $[M+H]^+$.

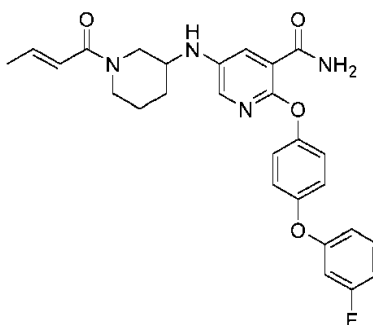


- 15
- 20 **2-[4-(3-Fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(piperidin-3-ilamino)-nicotinamida**
- A una solución con agitación de éster *terc*-butílico de ácido 3-{5-carbamoil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (1,00 g; 1,49 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico ac. saturado (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(piperidin-3-ilamino)-nicotinamida (500,00 mg, 52,7 %) como un aceite marrón claro. HPLC: 66,40 % de pureza. EM m/z = 423,30 $[M+H]^+$.



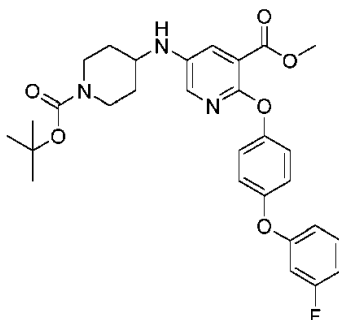
Amida de ácido 1'-acrilóil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico (251) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(piperidin-3-ilamino)-nicotinamida (200,00 mg; 0,31 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml; 50,00 V) se añadió trietilamina (0,17 ml; 0,94 mmoles; 3,00 eq.) y cloruro de acrilóilo (0,03 ml; 0,35 mmoles; 1,10 eq.). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a TA bajo nitrógeno durante 1 h. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Se inactivó la reacción mediante adición de agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución ac. de bicarbonato sódico (10 %, 20 ml) y agua (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y entonces se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) usando (1-2 %) metanol en diclorometano como eluyente. Se combinaron las fracciones de producto resultantes y se concentraron a vacío proporcionando la amida de ácido 1'-acrilóil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,3']bipiridinil-5-carboxílico (30,00 mg, 20,2 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 96,61 % de pureza. EM m/z = 477 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67-7,69 (d, J = 17,1 Hz, 3H), 7,48-7,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 3H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,85-6,59 (m, 3H), 6,12-5,99 (m, 1H), 5,88-5,83 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,68-5,56 (m, 1H), 4,39-3,81 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,47-1,43 (m, 2H).

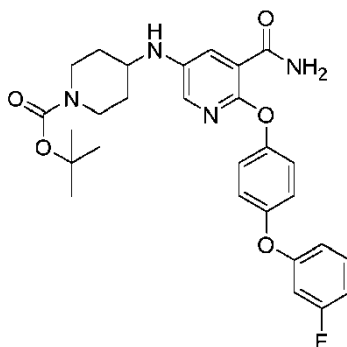
Ejemplo 222**(E)-5-((1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)amino)-2-(4-(3-fluorofenoxi)fenoxi)nicotinamida (231) (ejemplo de referencia)**

A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(piperidin-3-ilamino)-nicotinamida (550,00 mg; 0,84 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (16,50 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml; 1,26 mmoles; 1,50 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de (E)-but-2-enoilo (44,33 mg; 0,42 mmoles; 0,50 eq.), gota a gota. Entonces se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF y EM/CL), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa (columna SUNFIRE C8 (30 x 250), 10 micrómetros; fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 20 ml/min). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron. Se diluyó el residuo con DCM (25 ml), se lavó con solución ac. de $NaHCO_3$ (20 ml), agua y salmuera, y luego se secó sobre Na_2SO_4 . Se concentró el disolvente a presión reducida. Se secó el sólido pegajoso amarillo resultante usando un evaporador Genevac durante 12 h proporcionando la 5-[1-((E)-but-2-enoil)-piperidin-3-ilamino]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (65,00 mg, 15,5 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC 98,18 % de pureza. EM m/z = 491,20 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68-7,48 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,68-6,27 (m, 2H), 5,84-5,74 (m, 1H), 4,39-3,80 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,46-1,39 (m, 2H).

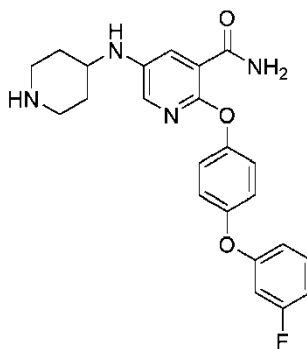
Ejemplo 223

**Éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico**

A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-yodo-nicotínico (1,50 g; 2,77 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (22,50 ml; 15,00 V) se añadió éster *tert*-butílico de ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (0,68 g; 3,33 mmoles; 1,20 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con diciclohexil-(2',4',6'-triisopropoxi-4,6-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,08 g; 0,14 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,26 g; 0,28 mmoles; 0,10 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 16 h. Después de finalizar la reacción (como se monitoriza por CCF), se enfrió la mezcla de reacción hasta TA. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando 25 % de EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster metílico de ácido 5-(1-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotínico (850,00 mg, 33,4 %) como un semisólido marrón. HPLC: 58,60 % de pureza. EM m/z = 537,70 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49-7,48 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,07-6,91 (m, 5H), 6,83-6,78 (m, 2H), 5,89-5,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,87-1,85 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,25-1,17 (m, 3H).

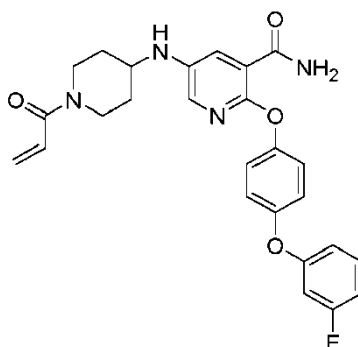
**Éster *tert*-butílico de ácido 4-[5-carbamoil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico**

Se calentó una solución de éster *tert*-butílico de ácido 4-[5-carbamoil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (900,00 mg; 0,98 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (12,00 ml; 13,33 V) hasta 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a vacío proporcionando el éster *tert*-butílico de ácido 4-[5-carbamoil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (600,00 mg, 80,4 %). HPLC 68,75 % de pureza. EM m/z = 466,70 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67-7,63 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 3H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 5,75-5,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,85-3,82 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,42 (s, 1H), 1,87-1,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,23-1,20 (m, 3H).



2-[4-(3-Fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida

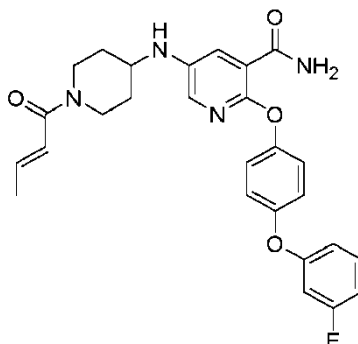
A una solución con agitación de éster *terc*-butilico de ácido 4-{5-carbamoyl-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamino}-piperidin-1-carboxílico (0,60 g; 1,08 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (6,00 ml; 10,00 V) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,00 ml; 10,00 V) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando la 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (0,50 g, 54,8 %) como una goma marrón clara. HPLC: 68,75 % de pureza. EM m/z = 423,0 $[M+H]^+$.



5-(1-Aciloil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (228) (ejemplo de referencia)

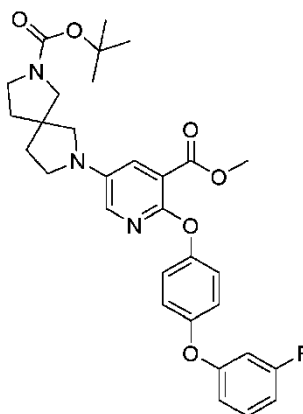
A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (200,00 mg; 0,24 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (6,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml; 0,71 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de aciloil (0,02 ml; 0,24 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF y EM/CL), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (columna SUNFIRE C8, (30 x 250), 10 micrómetros; fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua, B: acetonitrilo; caudal: 20 ml/min). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron. Se diluyó el residuo con DCM (25 ml), se lavó con solución ac. de NaHCO₃ (20 ml), agua y solución de salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró el disolvente a presión reducida. Se secó el sólido pegajoso amarillo resultante en un evaporador Genevac durante 12 h proporcionando la 5-(1-aciloil-piperidin-4-ilamino)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (17,00 mg; 14,7 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 97,08 % de pureza. EM m/z = 477 $[M+H]^+$. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67-7,64 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 4H), 6,96-6,93 (dd, J = 7,2, 0,7 Hz, 1H), 6,86-6,79 (m, 3H), 6,10-6,06 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,78-5,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,67-5,64 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,26-4,23 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,00-3,96 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,25-3,19 (t, J = 11,40 Hz, 1H), 2,94-2,88 (t, J = 11,16 Hz, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,24 (d, J = 13,76 Hz, 2H).

Ejemplo 224

**5-[1-((E)-But-2-en-1-yl)-piperidin-4-ilamino]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (230) (ejemplo de referencia)**

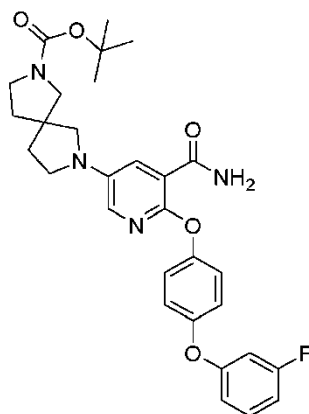
- 5 A una solución con agitación de 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (300,00 mg; 0,54 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (9,00 ml; 30,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,29 ml; 1,62 mmoles; 3,00 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Continuó la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió (E)-But-2-en-1-ol cloruro (56,91 mg; 0,54 mmoles; 1,00 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante otros 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto en bruto se sometió a HPLC preparativa (columna SUNFIRE C8 (30 x 250), 10 micrómetros; fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 20 ml/min). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron. Se diluyó el residuo con DCM (25 ml), se lavó con solución ac. de NaHCO₃ (20 ml), agua y solución de salmuera, y luego se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se secó el sólido pegajoso amarillo resultante en un evaporador Genevac durante 12 h) proporcionando la 5-[1-((E)-but-2-en-1-yl)-piperidin-4-ilamino]-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (15,00 mg, 5,6 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC 97,99 % de pureza. EM *m/z* = 491 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66-7,64 (m, 3H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 4H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,53-6,49 (dd, *J* = 14,9, 1,6 Hz, 1H), 5,77-5,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,24-4,22 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,99-3,96 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,52-3,49 (d, *J* = 8,36 Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,2 (s, 3H).

Ejemplo 225

**7-(6-(4-(3-fluorofenoxi)fenoxi)-5-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

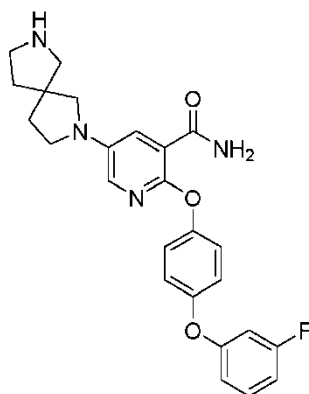
- 25 A una solución con agitación de éster metílico de ácido 2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-yodo-nicotínico (1,50 g; 2,77 mmoles; 1,00 eq.) en 1,4-dioxano (30,00 ml; 20,00 V) se añadieron éster *terc*-butilico de ácido 2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxílico (0,82 g; 3,33 mmoles; 1,20 eq.) y carbonato de cesio (1,86 g; 5,55 mmoles; 2,00 eq.) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 20 min y luego se trató con dicalohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (0,07 g; 0,14 mmoles; 0,05 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,13 g; 0,14 mmoles; 0,05 eq.). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo cerrado a 100 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se enfrió la mezcla hasta TA y se

filtró a través de Celite. Se lavó el lecho de Celite con EtOAc (50 ml). Se lavó el filtrado con agua (1x 50 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando (3:7) EtOAc:éter de pet. como eluyente proporcionando el éster *tert*-butilico de ácido 7-{6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-metoxycarbonil-piridin-3-il}-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (0,70 g; 26,8 %) como un semisólido marrón. HPLC: 59,74 % de pureza. EM: $m/z = 563,70$ $[M+H]^+$.



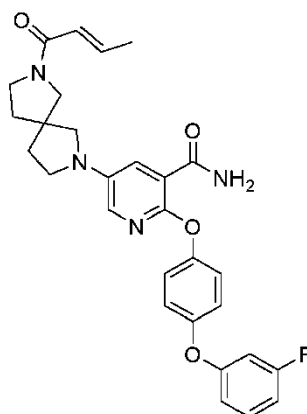
7-(5-carbamoil-6-(4-(3-fluorofenoxi)fenoxi)piridin-3-il)-2,7-diazaespiro[4.4] nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se calentó una solución de éster *tert*-butilico de ácido 7-[6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-5-metoxycarbonil-piridin-3-il]-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (0,70 g; 0,74 mmoles; 1,00 eq.) en amoníaco metanólico (14,00 ml; 20,00 V) a 60 °C durante 16 h en un tubo cerrado. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Después de finalizar la reacción, se concentró la mezcla a vacío proporcionando el éster *tert*-butilico de ácido 7-{5-carbamoil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-il}-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (0,50 g; 99,6 %) como un sólido amarillo. HPLC: 81,12 % de pureza. EM: $m/z = 493,70$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (s a, 1H), 7,57-7,37 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,08 (s, 4H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 4H), 3,22-3,20 (m, 4H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).



2-(4-(3-Fluorofenoxi)fenoxi)-5-(2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)nicotinamida

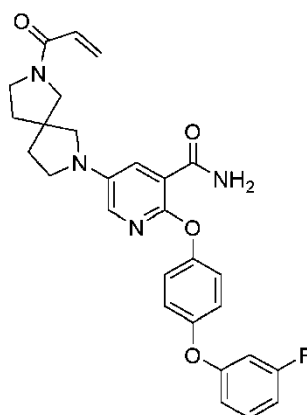
A una solución con agitación de éster *tert*-butilico de ácido 7-{5-carbamoil-6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-piridin-3-il}-2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico (400,00 mg; 0,69 mmoles; 1,00 eq.) en DCM (10,00 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,00 ml) gota a gota a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se concentró la mezcla a presión reducida. Se diluyó el residuo con DCM (50 ml), se neutralizó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con DCM:15 % de MeOH (3 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 de malla) usando DCM:MeOH (9,5:0,5) como eluyente proporcionando la 5-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (0,30 g; 44,4 %; aceite marrón claro). HPLC: 45,50 % de pureza. EM: $m/z = 449,30$ $[M+H]^+$.



(E)-5-(7-(but-2-en-1-yl)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)-2-[4-(3-fluorophenoxy)phenoxy]nicotinamide (232) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 5-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (150,00 mg; 0,15 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (3,00 ml; 20,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml; 0,23 mmoles; 1,50 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se mantuvo la agitación a -10 °C durante 15 min y luego se añadió cloruro de (E)-but-2-enoilo (0,01 ml; 0,08 mmoles; 0,50 eq) en gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), se inactivó la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa (columna SUNFIRE C8 (30 x 250), 10 micrómetros; fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 20 ml/min). Se concentraron las fracciones de producto y se diluyó el residuo con DCM (25 ml). Se lavó la solución de DCM con solución ac. de NaHCO₃ (20 ml), agua y solución de salmuera, y luego se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se secó el sólido pegajoso amarillo resultante en un evaporador Genevac durante 12 h proporcionando la 5-[7-((E)-but-2-en-1-yl)-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (15,00 mg; 18,8 %) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 99,70 % de pureza EM: *m/z* = 517,30 [M+H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (s, 2H), 7,58-7,57(t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,08 (s, 4H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,29-6,21 (m, 1H), 3,65-3,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,52-3,45 (m, 3H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,89-1,79 (m, 4H).

Ejemplo 226



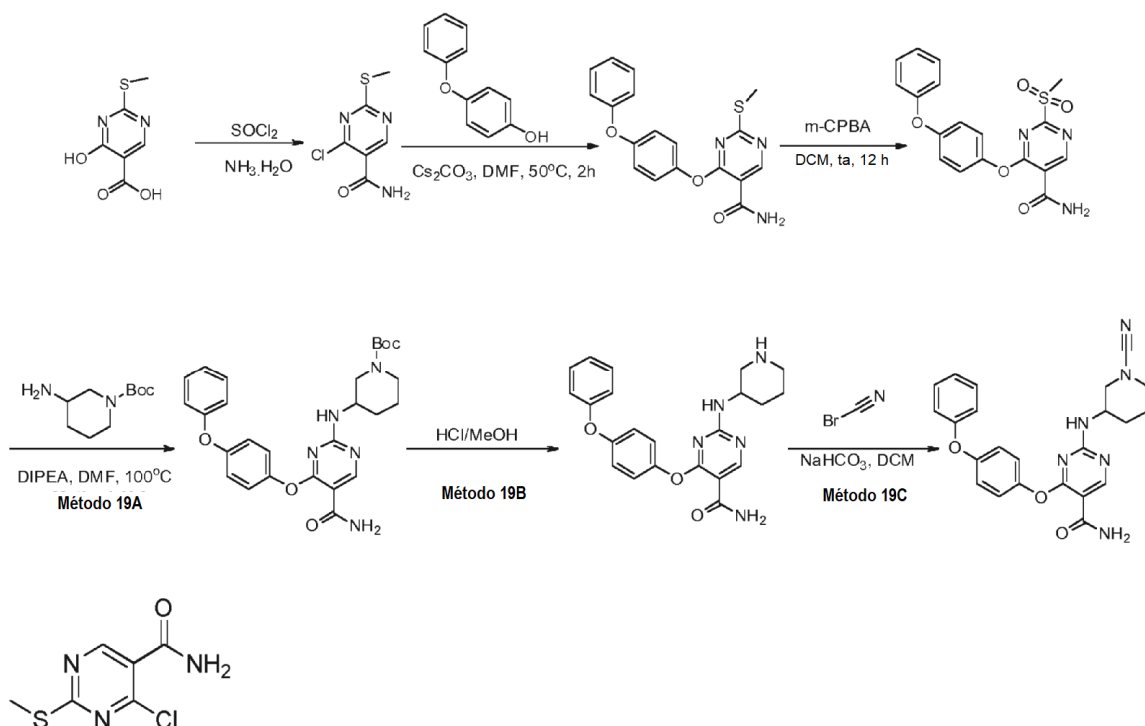
5-(7-(acrililoil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-[4-(3-fluorofenoxi)fenoxi]nicotinamida (233) (ejemplo de referencia)

A una solución con agitación de 5-(2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (150,00 mg; 0,15 mmoles; 1,00 eq.) en DCM seco (3,00 ml; 20,00 V) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml; 0,23 mmoles; 1,50 eq.) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min y luego se trató con cloruro de acrililoilo (0,01 ml; 0,08 mmoles; 0,50 eq.) gota a gota. Continuó la agitación a -10 °C durante 30 min. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF y EM/CL), se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa (columna SUNFIRE C8 (30 x 250), 10 micrómetros; fase móvil A: 0,1 % de

TFA en agua, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 20 ml/min). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron. Se diluyó el residuo con DCM (25 ml), se lavó con solución ac. de NaHCO_3 (20 ml), agua y salmuera, y luego se secó sobre Na_2SO_4 . Entonces se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se secó el sólido pegajoso amarillo resultante en un evaporador Geneva durante 12 h proporcionando la 5-(7-acriiloil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-fenoxi]-nicotinamida (15,00 mg) como un sólido amarillo pálido. HPLC: 98,06 % de pureza. EM: $m/z = 503,30$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,57 (dd, $J = 3,0, 1,2$, Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,08 (s, 4H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,62-6,51 (m, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 3,69-3,66 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,44-3,23 (m, 5H), 2,00-1,95 (m, 3H), 1,90-1,85 (m, 1H).

Ejemplo 227

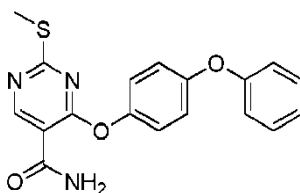
Esquema 19



4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxamida):

En un 250 ml matraz redondo con barra de agitación magnética, se suspendió ácido 4-hidroxi-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (12 g, 64,45 mmoles, 1,00 eq.) en cloruro de tionilo (120 ml). Se agitó la solución resultante durante 18 h a 80 °C, y luego se concentró a presión reducida proporcionando el producto intermedio de cloruro de ácido.

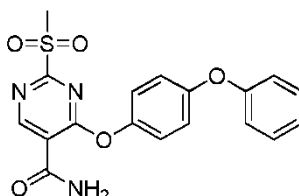
Se disolvió el cloruro de ácido preparado anteriormente en dioxano (10 ml), que se añadió gota a gota a $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100 ml) lentamente a 0 °C. Ocurrió la precipitación, y entonces se recogieron los sólidos por filtración y el sólido se secó en un secador de IR dando 8 g (61 %) de 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco.



2-(metilsulfanil)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida:

En un matraz redondo de 100 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxamida (4,50 g, 22,10 mmoles, 1,00 eq.) en 45 ml *N,N*-dimetilformamida. A la solución con agitación se

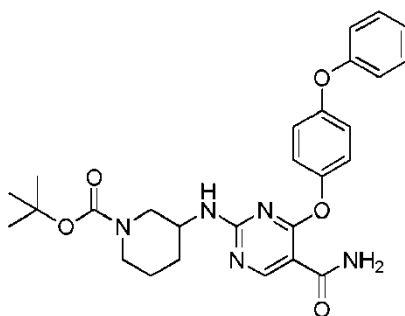
- añadieron 4-fenoxifenol (4,11 g, 22,07 mmoles, 1,00 eq.) y Cs_2CO_3 (14,40 g, 44,20 mmoles, 2,00 eq.) a TA. Se agitó la solución resultante durante 3 h a 50 °C. Entonces se inactivó la reacción mediante la adición de 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (gradiente 1 % a 15 %) proporcionando 3 g (38 %) de 2-(metilsulfonil)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco.



2-metanosulfonil-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida

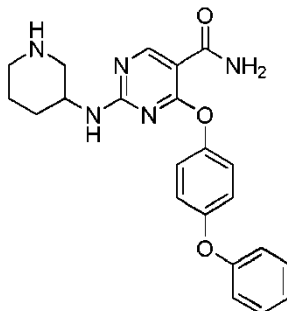
- En un matraz redondo de 250 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 2-(metilsulfonil)-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (2,00 g, 5,66 mmoles, 1,00 eq.) en 200 ml de diclorometano. A la solución con agitación se añadió mCPBA (2,44 g, 14,14 mmoles, 2,50 eq.) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando 2 g (92 %, rendimiento del producto en bruto) de 2-metanosulfonil-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco.

Método 19A



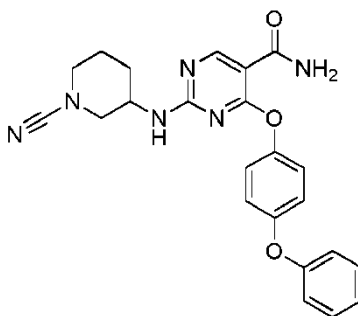
3-[[5-carbamoyl-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

- En un matraz redondo de 50 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 2-metanosulfonil-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (500 mg, 1,3 mmoles, 1,00 eq.) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida. A la solución con agitación se añadieron 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (390 mg, 1,9 mmoles, 1,50 eq.) y DIEA (260 mg, 2,0 mmoles, 1,60 eq.) a TA. Se agitó la solución resultante durante 2 h a 100 °C. Entonces se inactivó la reacción mediante la adición de 10 ml de agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (gradiente 1 % a 15 %) proporcionando 463 mg (61 % durante 2 etapas) de 3-[[5-carbamoyl-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo.

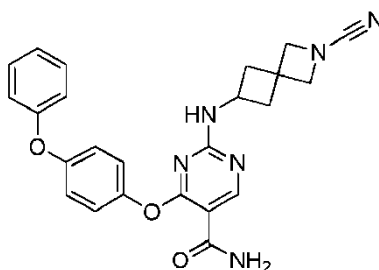


Método 19B**4-(4-fenoxifenoxi)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-5-carboxamida:**

En un matraz redondo de 25 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 3-[[5-carbamoyl-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,28 mmoles, 1,00 eq.) en una solución de HCl en metanol (4N, 10 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a TA. Se retiró el disolvente a presión reducida proporcionando 120 mg (rendimiento del producto en bruto) de 4-(4-fenoxifenoxi)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-5-carboxamida como un sólido amarillo.

**Método 19C****2-[(1-cianopiperidin-3-il)amino]-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (239) (ejemplo de referencia)**

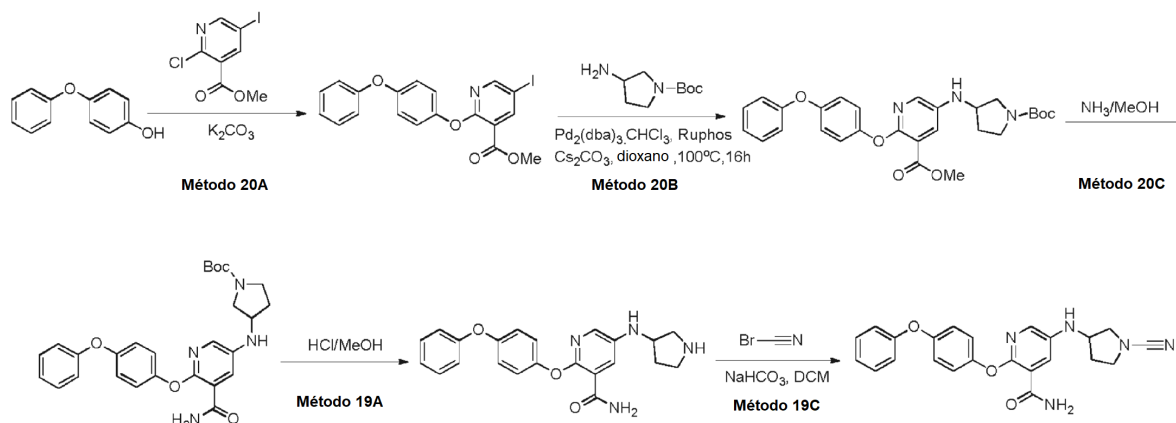
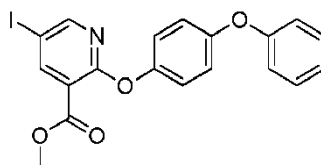
En un matraz redondo de 25 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 4-(4-fenoxifenoxi)-2-[(piperidin-3-il)amino]pirimidin-5-carboxamida (50 mg, 0,12 mmoles, 1,00 eq.) en diclorometano (4 ml) y agua (1 ml). A la solución con agitación se añadieron bromuro de cianógeno (19,6 mg, 0,19 mmoles, 1,50 eq.) y bicarbonato sódico (41 mg, 0,49 mmoles, 4,00 eq.) a TA. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a TA. Entonces se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (3 x 5 ml) y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo (60 mg) por HPLC prep: columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; fases móviles: MeCN en agua (con NH_4HCO_3 10 mM); método: gradiente 30 % a 75 % en 8 min. Se combinaron las fracciones de producto y se liofilizaron proporcionando 40 mg (75 %) de 2-[(1-cianopiperidin-3-il)amino]-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanquecino. HPLC: 99,3 % de pureza. EM: m/z = 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H a TV (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 353K, ppm): δ 8,68 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,15-7,02 (m, 7H), 3,55 (s a, 1H), 3,32-3,18 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H).

Ejemplo 228**2-[(2-ciano-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (242) (ejemplo de referencia)**

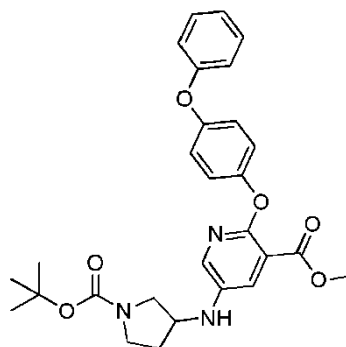
Se prepararon 17 mg de 2-[(2-ciano-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)amino]-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida (8 %) a partir de 2-metanosulfonil-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-carboxamida, 6-amino-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo, HCl en MeOH (4 N) y bromuro de cianógeno usando el Método 19A, 19B y 19C. HPLC: 99,0 % de pureza. EM: m/z = 443,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H a TV (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 353K, ppm): δ 8,64 (s, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 7H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 2,36 (s a, 2H), 2,11-2,09 (m, 2H).

Ejemplo 229

Esquema 20

**Método 20A****5-yodo-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxilato de metilo:**

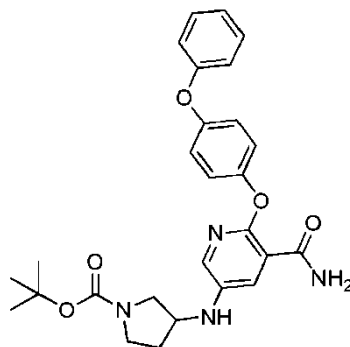
En un matraz redondo de 250 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 2-cloro-5-yodopiridin-3-carboxilato de metilo (5,00 g, 16,81 mmoles, 1,00 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) bajo N_2 atmósfera. A la solución con agitación se añadieron 4-fenoxifenol (3,13 g, 16,81 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de potasio (4,65 g, 33,65 mmoles, 2,00 eq.) a TA. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a $90^\circ C$. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se inactivó por 150 ml de H_2O . Ocurrió la precipitación, y entonces los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno a $100^\circ C$ a presión reducida proporcionando 5 g (65 %) de 5-yodo-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

Método 20 B**5-([1-[(*tert*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-il]amino)-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxilato de metilo:**

En un matraz redondo de 25 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 5-yodo-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxilato de metilo (447,00 mg, 1,00 mmol, 1,00 eq.) en 5 ml dioxano. A la solución con agitación se añadieron 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (223,39 mg, 1,20 mmoles, 1,20 eq.), $Pd_2(dba)_3$ ($CHCl_3$) (51,73 mg, 0,05 mmoles), RuPhos (46,64 mg, 0,10 mmoles, 0,10 eq.) y Cs_2CO_3 (651,31 mg, 2,00 mmoles, 2,00 eq.) bajo atmósfera de N_2 a TA. Se desgasificó la mezcla resultante por flujo de N_2 durante 5 min, y entonces se agitó durante 16 h a $90^\circ C$. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de H_2O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se

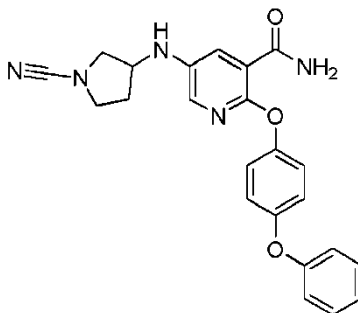
purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de pet. (gradiente 5 % a 30 %) proporcionando 70 mg (13 %) de 5-([1-[(*tert*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-il]amino)-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxilato de metilo como un aceite marrón.

Método 20C



3-[[5-carbamoyl-6-(4-phenoxifenoxi)piridin-3-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

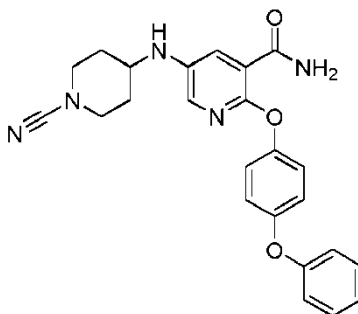
En un tubo cerrado de 10 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 5-([1-[(*tert*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-il]amino)-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxilato de metilo (70 mg, 0,14 mmoles, 1,00 eq.) en una solución de NH₃ en metanol (10 %, 2 ml) a TA. Entonces se agitó la solución resultante durante 16 h a 50 °C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida proporcionando 55 mg (77 %, rendimiento del producto en bruto) de 3-[[5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo.



5-[(1-cianopirrolidin-3-il)amino]-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (243) (ejemplo de referencia)

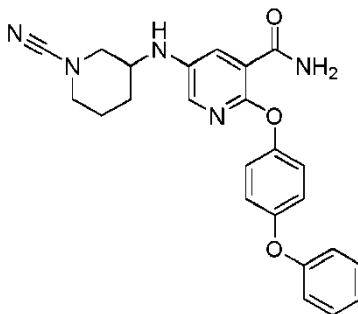
Se prepararon 30 mg de 5-[(1-cianopirrolidin-3-il)amino]-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (65 %) a partir de 3-[[5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il]amino]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl en MeOH (4 N) y bromuro de cianógeno usando el Método 19B y 19C. HPLC: 99,4 % de pureza. EM: $m/z = 416,1$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,71-7,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,14-6,99 (m, 7H), 6,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H); 1,86-1,85 (m, 1H).

Ejemplo 230

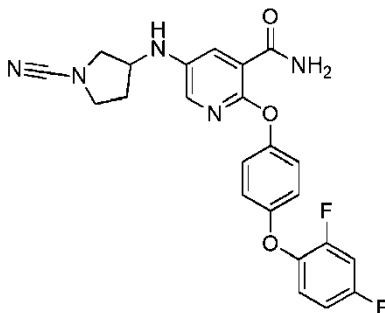


5-[(1-cianopiperidin-4-il)amino]-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (246) (ejemplo de referencia)

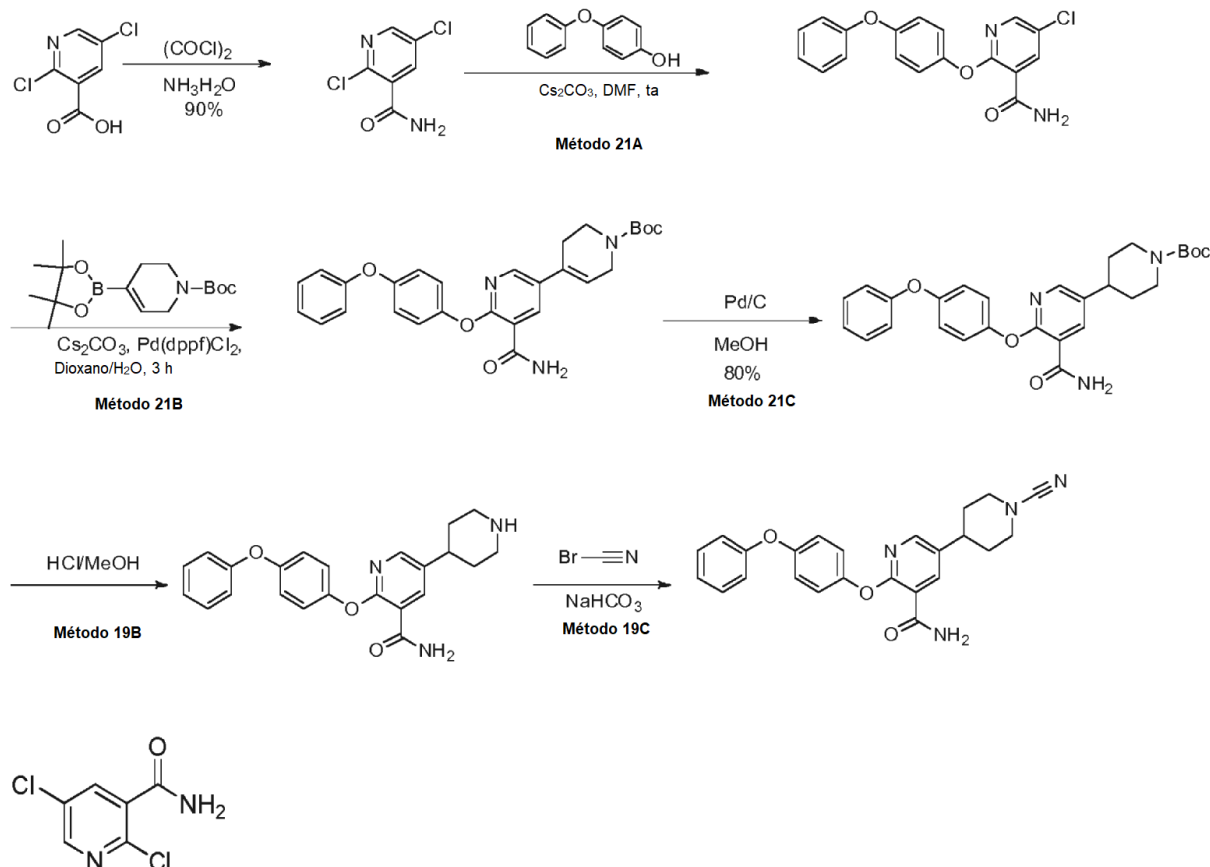
Se prepararon 30 mg de 5-[(1-cianopiperidin-4-il)amino]-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (51 %) a partir de 5-yodo-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxilato de metilo, 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, NH₃ en metanol (10 %), HCl en MeOH (4N) y bromuro de cianógeno usando el Método 20B, 20C, 19B, y 19C. HPLC: 99,4 % de pureza. EM: $m/z = 430,2$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,70-7,67 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 4H), 5,86 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H).

Ejemplo 231**5-[(1-cianopiperidin-3-il)amino]-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (247) (ejemplo de referencia)**

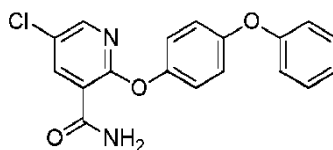
Se preparó 5-[(1-cianopiperidin-3-il)amino]-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (20 mg) (62 %) a partir de 5-yodo-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxilato de metilo, 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, NH₃ en metanol (10 %), HCl en MeOH (4N) y bromuro de cianógeno usando el método 20B, 20C, 19B y 19C. HPLC: 99,8 % de pureza. EM: $m/z = 430,2$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,73-7,64 (m, 3H), 7,46-7,45 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,14-6,99 (m, 7H), 5,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,42-3,39 (m, 3H), 3,17-3,11 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H).

Ejemplo 232**5-[(1-cianopirrolidin-3-il)amino]-2-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenoxi]piridin-3-carboxamida (250) (ejemplo de referencia)**

Se prepararon 20 mg de 5-[(1-cianopirrolidin-3-il)amino]-2-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenoxi]piridin-3-carboxamida (19 %) a partir de 2-cloro-5-yodopiridin-3-carboxilato de metilo, 4-(2,4-difluorofenoxi)fenol, 3-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, NH₃ en metanol (10 %), HCl en MeOH (4N) y bromuro de cianógeno usando el Método 20A, 20B, 20C, 19B y 19C. HPLC: 99,0 % de pureza. EM: $m/z = 452,2$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,69-7,67 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,11-6,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,82-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 233**Esquema 21****2,5-dicloropiridin-3-carboxamida**

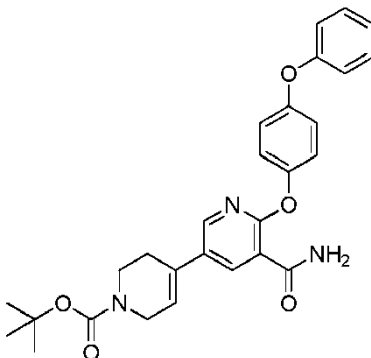
- 5 En un matraz redondo de 250 ml con barra de agitación magnética, se disolvió ácido 2,5-dicloropiridin-3-carboxílico (10,00 g, 52,08 mmoles, 1,00 eq.) en 60 ml de diclorometano a 0 °C. A la solución con agitación se añadió una solución de dicloruro oxálico (6,61 g, 52,08 mmoles, 1,00 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (0,56 ml) gota a gota durante un periodo de 25 min a 0 °C. Se agitó la solución resultante durante 30 min a TA. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando el producto intermedio de cloruro de ácido.
- 10 Se disolvió el cloruro de ácido preparado anteriormente en dioxano (10 ml), que se añadió gota a gota a 100 ml de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ lentamente a 0 °C. Entonces se agitó la mezcla resultante durante 10 min a 0 °C. Ocurrió la precipitación y entonces los sólidos se recogieron por filtración y el sólido se secó en un secador de IR dando 9,6 g (94 %) de 2,5-dicloropiridin-3-carboxamida como un sólido blanquecino.

Método 21A**5-cloro-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida**

- 15 En una matraz redondo de 50 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 2,5-dicloropiridin-3-carboxamida (2,00 g, 10,47 mmoles, 1,00 eq.) en 10 ml *N,N*-dimetilformamida. A la solución con agitación se añadieron 4-fenoxifenol (2,05 g, 11,01 mmoles, 1,10 eq.) y Cs_2CO_3 (7,51 g, 23,05 mmoles, 2,20 eq.). Se agitó la solución resultante durante 16 h a TA. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con 5 ml de H_2O y se extrajo con acetato de
- 20

etilo (3 x10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de pet. (gradiente 5 % a 45 %) dando 2,95 g (83 %) de 5-cloro-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida como un sólido blanco.

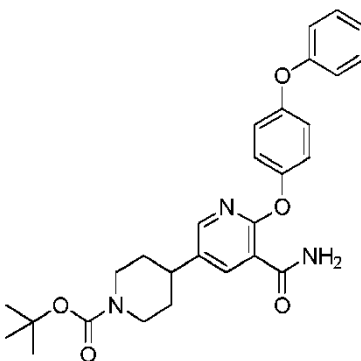
5 **Método 21B**



4-[5-Carbamoil-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo

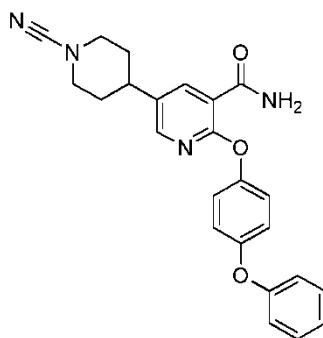
En un vial de microondas de 30 ml con barra de agitación magnética, se mezclaron 5-cloro-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (100,00 mg, 0,29 mmoles, 1,00 eq.), 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (108,89 mg, 0,35 mmoles, 1,20 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (23,97 mg, 0,03 mmoles, 0,10 eq.) y Cs₂CO₃ (210,35 mg, 0,65 mmoles, 2,20 eq.) en dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml). Se irradió la mezcla resultante con radiación de microondas durante 3 h a 140 °C. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con 5 ml de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de pet. (gradiente 5 % a 45 %) dando 105 mg (73 %) de 4-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro.

Método 21C



4-[5-Carbamoil-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

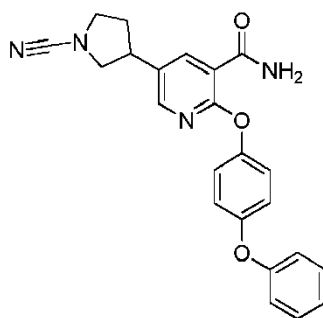
En un matraz redondo de 50 ml con barra de agitación magnética, se disolvió 4-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (623,00 mg, 1,28 mmoles, 1,00 eq.) en metanol (10 ml). A la solución con agitación se añadió paladio sobre carbono (271,97 mg, 2,56 mmoles, 2,00 eq.) bajo atmósfera de N₂. Entonces se evacuó el matraz redondo y se cargó con hidrógeno. Este procedimiento se repitió durante 3 veces. Entonces se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a TA bajo atmósfera de H₂. Se filtró la suspensión a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida dando 434 mg (69 %, rendimiento del producto en bruto) de 4-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco.



5-(1-cianopiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (244) (ejemplo de referencia)

Se preparó 5-(1-cianopiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida 30 mg (19 %) a partir de 4-[5-carbamoyl-6-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, HCl en MeOH (4N) y bromuro de cianógeno usando el Método 19B y 19C. HPLC: 99,4 % de pureza. EM: $m/z = 415,0$ $[M+H]^+$. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,11-8,10 (m, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,43-7,38 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,21-7,17 (m, 3H), 7,14-7,02 (m, 4H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 4H).

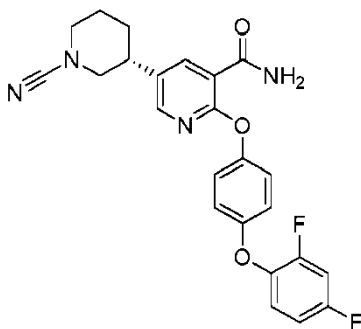
Ejemplo 234



5-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida (245) (ejemplo de referencia)

Se preparó 5-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida 25 mg (13 %) a partir de 5-cloro-2-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-carboxamida, 3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo, Pd/C, HCL en MeOH(4N) y bromuro de cianógeno usando el Método 21B, 21C, 19B y 19C. HPLC: 98,3 % de pureza. EM: $m/z = 401,1$ $[M+H]^+$. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,15-8,09(m, 2H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,12-7,02 (m, 4H), 3,79-3,74 (m, 5H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H).

Ejemplo 235

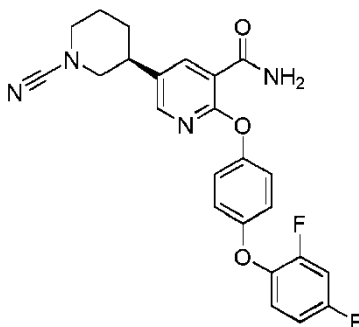


5-[(3R)-1-cianopiperidin-3-il]-2-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenoxi]piridin-3-carboxamida (248) (ejemplo de referencia)

Se preparó 5-[(3R)-1-cianopiperidin-3-il]-2-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenoxi]piridin-3-carboxamida (20 mg, 13 % de rendimiento global) a partir de 2,5-dicloropiridin-3-carboxamida, 4-(2,4-difluorofenoxi)fenol, 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo, Pd/C, HCl en MeOH (4 N) y bromuro de

cianógeno usando el Método 21A, 21B, 21C, 19B y 19C. Entonces se purificó la mezcla racémica por HPLC quiral para separar los enantiómeros. HPLC: 98,6 % de pureza. EM: $m/z = 451,1$ $[M+H]^+$. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,11-8,08 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,46-7,28 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 3H), 7,00-6,98 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 4H).

5 Ejemplo 236



5-[(3S)-1-cianopiperidin-3-il]-2-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenoxi]piridin-3-carboxamida (249) (ejemplo de referencia)

Se preparó 5-[(3S)-1-cianopiperidin-3-il]-2-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenoxi]piridin-3-carboxamida (20 mg, 13 % de rendimiento global) a partir de 2,5-dicloropiridin-3-carboxamida, 4-(2,4-difluorofenoxi)fenol, 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo, Pd/C, HCl en MeOH (4 N) y bromuro de cianógeno usando el Método 21A, 21B, 21C, 19B y 19C. Entonces se purificó la mezcla racémica HPLC quiral para separar los enantiómeros. HPLC: 94,6 % de pureza. EM: $m/z = 451,1$ $[M+H]^+$. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,12-8,09 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 3H), 7,01-6,99 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,91-2,85 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 3H).

Ejemplo 237

Ensayo A: Ensayo enzimático de CI_{50} de BTK

Lo siguiente describe un ensayo microfluídico de cinasas de desplazamiento de la movilidad fuera del chip usado para medir la potencia inherente de compuestos contra la enzima BTK. Se ensayaron los compuestos descritos por las realizaciones de la presente invención usando este protocolo y se registran sus datos en la Tabla 2 dentro de la columna marcada: " CI_{50} del ensayo enzimático de BTK dependiente del tiempo". Estos valores de CI_{50} se informan en intervalos en los que: A < 100 nM, B < 1 μ M y C > 1 μ M.

Se prepararon soluciones madre 2,5X de BTK humana de longitud completa (08-080) de CarnaBio USA, Inc., Natick, MA, 1,6X ATP y sustrato de péptido kinKDR apropiado (FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂) en tampón de reacción de cinasa que consistía en MgCl₂ 25 mM, 0,015 % de Brij-35 (30 %), Hepes 100 mM, pH 7,5 y DTT 10 mM.

Se añadieron 5 μ l de tampón de enzima y 7,5 μ l de mezcla de ATP/sustrato péptido kinKDR a placas de polipropileno estériles de 384 pocillos Matrix (N° 115304) (Thermo Fisher Scientific, Hudson, NH) con 125 nl de compuestos diluidos en serie preparados en 100 % de DMSO, y se incubaron durante 90 min a 27 °C. Tras el periodo de incubación, se detuvieron las reacciones añadiendo 60 μ l de tampón de parada que consistía en Hepes 100 mM, pH 7,5, 0,015 % de Brij-35 (30 %), 0,277 % de reactivo de recubrimiento N° 3 (Caliper Life Sciences, Mountain View, CA), 5 % de DMSO. Se monitorizaron las reacciones paradas a -2 PSI, -3000 V/-700 V en un lector de placas LabChip 3000 de Caliper Life Sciences, PerkinElmer Company (Hopkinton, MA), y se midió la actividad por ensayo de desplazamiento de la movilidad fuera del chip que mide la diferencia carga/masa entre el sustrato y el producto resultante de la fosforilación de péptidos. Se determinaron CI_{50} y la eficacia representando log [Inhibidor] frente al % de actividad en GeneData Screener (Basilea, Suiza). Se ensayaron los compuestos descritos por las realizaciones de la presente invención usando este protocolo y se registran sus datos en la Tabla 2 dentro de la columna marcada: " CI_{50} del ensayo enzimático de BTK de CMSP dependiente del tiempo". Estos valores de CI_{50} se informan en intervalos en los que: A < 100 nM, B < 1 μ M y C > 1 μ M. I < 1 μ M y II > 1 μ M.

Ensayo B: Ensayo de CI_{50} de CMSP dependiente del tiempo

Se ensayaron los compuestos descritos por las realizaciones de la presente invención usando un ensayo de CMSP dependiente del tiempo. Sus datos se registran en la Tabla 2 dentro de la columna marcada: " CI_{50} del ensayo de CMSP dependiente del tiempo". Estos valores de CI_{50} se informan en intervalos en los que: I < 1 μ M y II > 1 μ M.

Ensayo C: Ensayo de Cl_{50} de sangre completa humana dependiente del tiempo

Se ensayaron los compuestos descritos por las realizaciones de la presente invención usando un ensayo de sangre completa humana. Sus datos se registran en la Tabla 2 dentro de la columna marcada: " Cl_{50} del ensayo enzimático de BTK de sangre completa humana dependiente del tiempo". Estos valores de Cl_{50} se informan en intervalos en los que: $I < 1 \mu M$ y $II > 1 \mu M$.

Los datos se interpretan según lo siguiente:

+	$> 5 \mu M$;
++	$> 1-5 \mu M$;
+++	$0,1-1 \mu M$;
++++	$< 0,1 \mu M$.

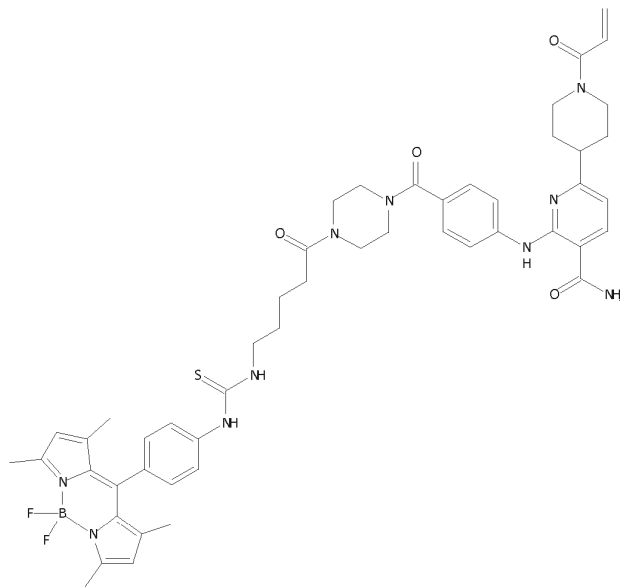
Compuesto número	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C
63	++++		
86	+++		
177	++++	+	
191	++++	+	

Ejemplo 238**Preparaciones farmacéuticas**

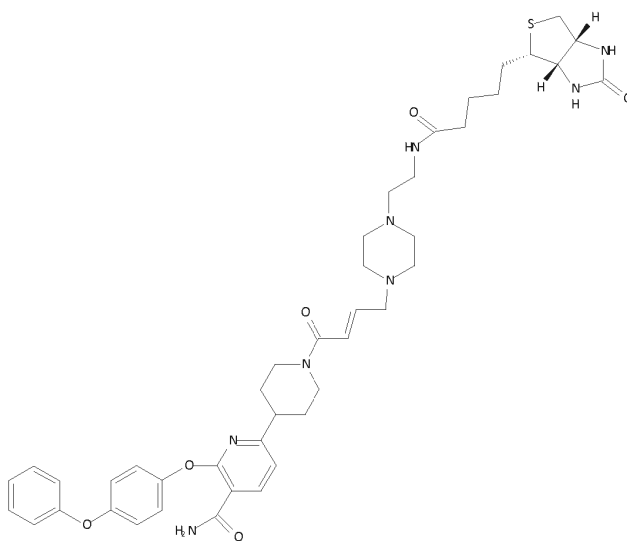
- 10 (A) Viales para inyección: Se ajusta una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.
- 15 (B) Supositorios: Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.
- 20 (C) Solución: Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, y la solución se enrasa a 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se podría usar en forma de colirios.
- (D) Pomada: Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.
- 25 (E) Comprimidos: Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio dando comprimidos de un modo convencional de tal forma que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.
- (F) Comprimidos recubiertos: Se comprimen comprimidos análogamente al Ejemplo E y posteriormente se recubren de un modo convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.
- (G) Cápsulas: Se introducen 2 kg de un principio activo según la invención en cápsulas de gelatina dura de un modo convencional tal que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.
- 30 (H) Ampollas: Se esteriliza por filtración una solución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.
- 35 (I) Espray para inhalación: Se disuelven 14 g de un principio activo según la invención en 10 l de solución isotónica de NaCl, y la solución se transfiere a recipientes de espray comercialmente disponibles con un mecanismo de bomba. La solución se podría pulverizar en la boca o nariz. Una descarga de espray (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

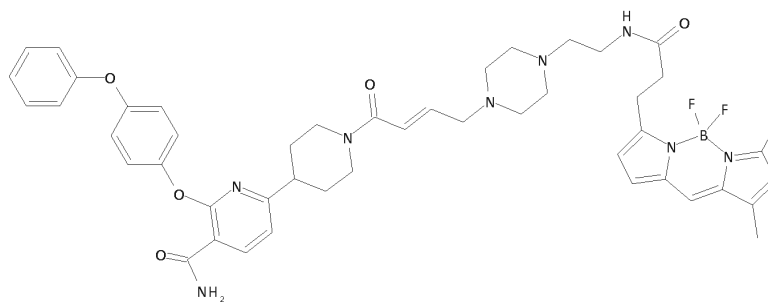
1. Un compuesto seleccionado del grupo



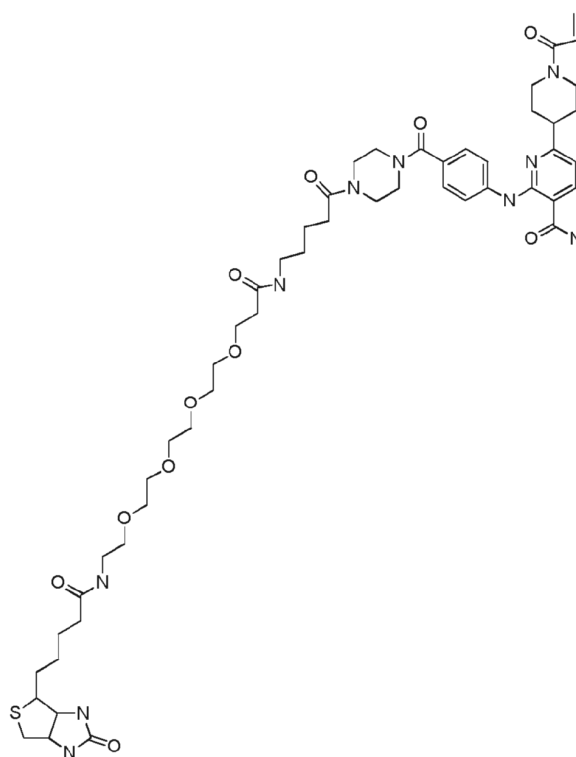
63



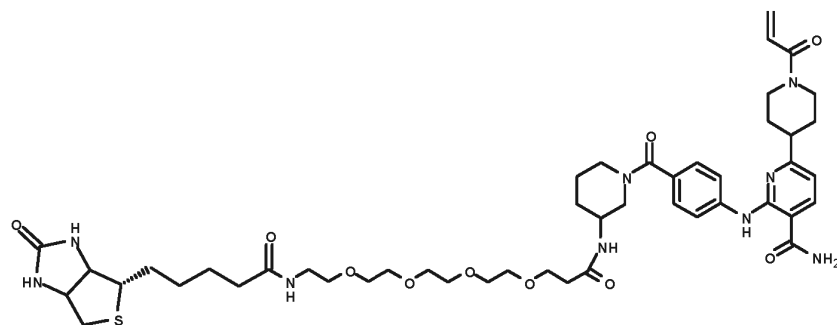
86



102



177



191

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un adyuvante, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o sus sales fisiológicamente aceptables, para su uso en un método profiláctico o terapéutico de tratamiento de un trastorno mediado por BTK seleccionado del grupo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus eritematoso sistémico (LES o lupus), nefritis lúpica, vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonio-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune, anemia perniciosa, celiaquía, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefropatía membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, pénfigo ampolloso, neuromiotonía, esclerodermia o vulvodinia.